Pest Management Regulatory Agency
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire

Proposed Regulatory Decision Document PRDD2001-01

Abamectin
Raid Max Roach Bait

The end-use product Raid Max Roach Bait, containing abamectin, for the control of cockroaches in homes, is proposed for registration under Section 13 of the Pest Control Products (PCP) Regulations.

This proposed regulatory decision document (PRDD) provides a summary of data reviewed and the rationale for the proposed full registration of this product. The Pest Management Regulatory Agency (PMRA) will accept written comments on this proposal up to 45 days from the date of publication of this document. Please forward all comments to the Publications Coordinator at the address listed below.

(publié aussi en français)

February 9, 2001

This document is published by the Submission Management and Information Division, Pest Management Regulatory Agency. For further information, please contact:

Publications Coordinator
Pest Management Regulatory Agency
Health Canada
2720 Riverside Drive
A.L. 6602A
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Internet: pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Information Service:
1-800-267-6315 or (613) 736-3799
Facsimile: (613) 736-3798

Foreword

The submission for the registration of Raid Max Roach Bait (abamectin), manufactured by S.C. Johnson and Son, Ltd., has been reviewed by the PMRA.

Raid Max Roach Bait is an insecticidal bait, containing 0.05% abamectin, for the control of cockroaches in homes. The active ingredient abamectin is currently registered in Canada for the control of insect and mite pests on fruit tree and greenhouse crops. Raid Max Roach Bait represents a new use site category for this registered active ingredient and is a potential replacement for chlorpyrifos based products.

The PMRA has carried out an assessment of available information in accordance with Section 9 of the PCP Regulations and has found it sufficient pursuant to Section 18b, to allow a determination of the safety, merit and value of Raid Max Roach Bait. The Agency has concluded that the use of Raid Max Roach Bait in accordance with the label has merit and value consistent with Section 18c of the PCP Regulations and does not entail an unacceptable risk of harm pursuant to Section 18d. Therefore, based on the considerations outlined above, the use of Raid Max Roach Bait is proposed for full registration, pursuant to Section 13 of the PCP Regulations.

The PMRA will accept written comments on this proposal up to 45 days from the date of publication of this document to allow interested parties an opportunity to provide input into the proposed registration decision for this product.

102-06636/

Table of Contents

1.0 The active substance, its properties, and uses 1
1.1 Identity of the active substance 1
1.2 Physical and chemical properties of the end-use product 2
1.3 Details of uses and further information 3

2.0 Methods of analysis 3
2.1 Method for formulation analysis 3

3.0 Impact on human and animal health 3
3.1 Integrated toxicological summary 3
3.2 Determination of acceptable daily intake 5
3.3 Acute reference dose 5
3.4 Toxicology end point selection for occupational and bystander risk assessment 5
3.5 Impact on human and animal health arising from exposure to the active substance or to its impurities 6
3.5.1 Operator exposure assessment 6
3.5.2 Bystanders 6
3.5.3 Post-application exposure 6

4.0 Residues 6

5.0 Fate and behaviour in the environment 6

6.0 Effects on nontarget species 6

7.0 Efficacy 7
7.1 Effectiveness 7

8.0 Toxic Substances Management Policy considerations 8

9.0 Proposed regulatory decision 9

List of abbreviations 11

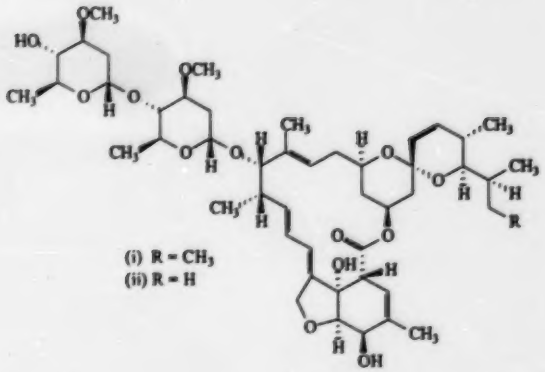
Appendix I Toxicology summary tables 13

1.0 The active substance, its properties, and uses

1.1 Identity of the active substance

Active substance:	Abamectin
Function:	Insecticide
Chemical name:	
International Union of Pure and Applied Chemistry:	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5′*S*,6*S*,6′*R*,8*R*.12*S*,13*S*, 20*R*,21*R*,24*S*)-6′[(*S*)-*sec*-butyl]-21,24-dihydroxy-5′,11,13,22-tetramethyl-2-oxo-3,7,19-trioxatetracyclo [15.6.1.$1^{4,8}$.$0^{20,24}$]pentacosa-10,14,16,22-tetraene-6-spiro-2′-(5′,6′-dihydro-2′*H*-pyran)-12-yl 2,6-dideoxy-4-*O*-(2,6-dideoxy-3-*O*-methyl-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)-3-*O*-methyl-α-L-*arabino*-hexopyranoside (*i*) mixture with (10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5′*S*,6*S*,6′*R*,8*R*.12*S*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-21,24-dihydroxy-6′-isopropyl-5′,11,13,22-tetramethyl-2-oxo-3,7,19-trioxatetracyclo[15.6.1.$1^{4,8}$.$0^{20,24}$]pentacosa-10,14,16,22-tetraene-6-spiro-2′-(5′,6′-dihydro-2′*H*-pyran)-12-yl 2,6-dideoxy-4-*O*-(2,6-dideoxy-3-*O*-methyl-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)-3-*O*-methyl-α-L-*arabino*-hexopyranoside (*ii*)
Chemical Abstract Services (CAS):	5-*O*-demethylavermectin A_{1a} (*i*) mixture with 5-*O*-demethyl-25-de(1-methylpropyl)-25-(1-methylethyl)avermectin A_{1a} (*ii*)
CAS Number:	65195-55-3 (*i*) B_{1a} 65195-56-4 (*ii*) B_{1b}
Molecular formula:	$C_{48}H_{72}O_{14}$ B_{1a} $C_{47}H_{70}O_{14}$ B_{1b}
Molecular weight:	873.1 B_{1a} 860.1 B_{1b}

Structural formula:



Nominal purity: 74.7% (a mixture containing 80% B_{1a} and 20% B_{1b})

PCP Number: 24484

1.2 Physical and chemical properties of the end-use product

Property	Result
Colour	Light brown
Odour	Sweet peanut type
Physical state	Solid
Formulation type	Solid
Nominal guarantee	Abamectin: 0.05%
Formulants	The product does not contain any United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA) List 1 formulants or formulants known to be Toxic Substances Management Policy (TSMP) Track-1 substances as identified in Appendix II of Regulatory Directive, DIR99-03, *The Pest Management Regulatory Agency's Strategy for Implementing the Toxic Substances Management Policy*
Container material and description	Plastic or paper 1.5–2.5 g
Specific gravity	1.07
pH	Product is a solid
Oxidizing or reducing action	Product does not contain any oxidizing or reducing agents
Storage stability	Stable when stored for 12 months in commercial packaging
Explodability	Product is not potentially explosive

1.3 Details of uses and further information

Raid Max Roach Bait is proposed as a domestic class product for the control of cockroaches in household dwellings. The proposed formulation is a bait containing 0.05% of the active ingredient abamectin. The product is packaged in plastic, child-resistant bait stations. The bait stations are to be placed in the kitchen, bathroom, utility room or other areas where cockroaches are found.

2.0 Methods of analysis

2.1 Method for formulation analysis

A high performance liquid chromatography method with ultraviolet detection was used to determine the level of the active in the formulation. The method has been assessed to be suitable for use as an enforcement method.

3.0 Impact on human and animal health

3.1 Integrated toxicological summary

The submission for abamectin technical included toxicity studies with abamectin, its components, avermectin B_{1a} and avermectin B_{1b}, and the photolytic degradation products. The major photolytic degradation products are in the polar fraction (54%), while 19% are in the nonpolar avermectin B_{1a} fraction, the major component of which was the delta 8,9-*Z* isomer of avermectin B_{1a}.

Metabolism studies on avermectins indicate that avermectin B_{1a} and the delta 8,9-*Z* isomer of avermectin B_{1a} are rapidly excreted, primarily in the feces. The highest tissue levels were in the fat and there was no evidence of bioaccumulation in any tissue or organ examined.

Although absorption data were not available for avermectin, human studies indicate that ivermectin (ivermectin differs in chemical structure from abamectin by the chemical bond between carbons 22 and 23: abamectin has a double bond, while ivermectin has a single bond) is rapidly absorbed and then secreted in the bile for excretion in the feces. The absorption and elimination of avermectin B_{1a} and its delta 8,9-*Z* isomer are expected to be similar.

In acute studies, abamectin technical and its two components were highly toxic to mice and rats when administered orally. The acute toxicity of avermectins was manifested as clinical signs including tremors, ataxia, bradypnea and loss of righting, and death. Avermectin B_{1a} was extremely toxic to infant rats (lethal dose 50% [LD_{50}] = 1.52; infants 24–28 h old). The delta 8,9-*Z* isomer of avermectin B_{1a}, a photolytic metabolite, was less toxic than the parent compound but the clinical signs of toxicity were similar: ataxia and tremors. The polar degradates that result from the photolysis of abamectin technical were virtually nontoxic to mice when administered orally. The acute dermal toxicity of

abamectin technical was not clearly established in rats (LD_{50} > 330 mg/kg bw) and slight in rabbits (limit test) and was manifested as ataxia and tremors. An adequate acute inhalation toxicity study was not available. Abamectin technical was minimally irritating to the eyes and skin of rabbits. An adequate sensitization study was not available.

Acute toxicity data from a surrogate product (formula no. 54-058; 0.05% abamectin) were submitted and accepted for the end-use product, Raid Max Roach Baits (0.05% abamectin). Formula no. 54-058 exhibited low acute toxicity via the oral and dermal routes of exposure, in rats and rabbits, respectively. It was mildly irritating to the eyes of rabbits, was not irritating to the skin of rabbits, and did not produce dermal sensitization in guinea pigs. The registrant submitted a waiver request for the acute inhalation toxicology study on the basis that the vapour pressure of the active ingredient is extremely low and therefore it is very unlikely that the active ingredient in the end-use product will vaporize to pose an inhalation hazard. In addition, it was stated that the end-use product itself is not volatile. This waiver request was considered acceptable.

In repeated-dose studies ranging from short-term to chronic in duration, the primary target site of abamectin and avermectin B_{1a} toxicity was the nervous system, and the main toxicological end points, consistent across all species tested (mice, rats, dogs), were overt clinical signs (tremors, ataxia or lethargy) and death. In long-term rodent studies, abamectin technical was not oncogenic in the rat or the mouse. The hematopoietic system was a target in both species, as evidenced by enlarged spleens (mice), reactive myeloid hyperplasia (mice), extramedullary hematopoiesis in the spleen (rats and mice) and erythroid hyperplasia in bone marrow (rats). The no observable adverse effect level (NOAEL) for chronic systemic toxicity was 4 mg/kg bw/d in mice and 1.5 mg/kg bw/d in rats.

The toxicology database for abamectin does not contain acute or short-term neurotoxicity studies, or a developmental neurotoxicity study to further investigate this end point.

Abamectin was not considered mutagenic, based on the battery of in vitro and in vivo mutagenicity studies submitted. Avermectin B_{1a}, polar photolytic degradates and the delta 8,9-*Z* isomer of avermectin B_{1a} were all negative in in vitro reverse mutation assays.

Rat reproduction studies were submitted for abamectin (a two-generation, two litters per generation study), avermectin B_{1a} (two one-generation, one litter per generation studies) and the delta 8,9-*Z* isomer of avermectin B_{1a} (a one-generation, one litter per generation study). The reproductive toxicity of both abamectin and avermectin B_{1a} was manifested as effects on the pups during lactation. Pups that survived the lactation period recovered following weaning. The NOAEL for reproductive toxicity for abamectin technical was 0.12 mg/kg bw/d, based on increased pup mortality, lower average pup body weights, increased number of pups that were thin, weak and not nursing, and retinal anomalies in weanlings as well as reduced male and female mating indices and female fertility index. The NOAEL for reproductive toxicity for avermectin B_{1a} was 0.1 mg/kg bw/d, based on dose-related spastic movements in pups during lactation, developmental delay in ear and eye opening, incisor eruption and hair growth. No maternal toxicity was observed in this study, indicating an increased sensitivity of the young to avermectin B_{1a}. No reproductive

or maternal toxicity was observed with the delta 8,9-*Z* isomer of avermectin B_{1a} at the highest dose tested of 0.4 mg/kg bw/d. Studies with ivermectin suggest that pups are exposed to higher doses of avermectins than their respective dams through the milk.

Teratology studies were conducted with abamectin technical (rats and rabbits), avermectin B_{1a} and B_{1b} (mice), the delta 8,9-*Z* isomer of avermectin B_{1a} (mice, rats) and the polar degradates of abamectin (mice). Fetotoxicity and teratogenicity was manifested as an increased incidence of cleft palate in mice exposed to avermectin B_{1a} (NOAEL of 0.2 mg/kg bw/d) and the delta 8,9-*Z* isomer of avermectin B_{1a} (NOAEL of 0.03 mg/kg bw/d) and in rabbits exposed to abamectin technical (NOAEL of 1.0 mg/kg bw/d). Other effects observed in fetal rabbits exposed to abamectin included omphaloceles, clubbed feet, skeletal anomalies and incomplete ossification. Fetal effects after exposure to abamectin technical or avermectin B_{1a} occurred at dose levels that were also maternally toxic, whereas fetal effects observed in mice after exposure to the delta 8,9-*Z* isomer of avermectin B_{1a} occurred at a dose level that was less than the maternally toxic dose.

In an antidote study in dogs, ipecac administration within 15 minutes of a single dose of abamectin (8 mg abamectin/kg bw) ensured emesis by 45 minutes and ameliorated clinical signs of abamectin toxicity, and prevented deaths.

In a special study, rhesus monkeys tolerated single oral doses of abamectin, sequentially increased to 24 mg/kg bw/d, without demonstrating tremors or convulsions. Emesis occurred, however, in all monkeys at doses ≥8.0 mg/kg bw.

3.2 Determination of acceptable daily intake

Consideration of an acceptable daily intake (ADI) is not relevant, due to the non-food use pattern of the current submission.

3.3 Acute reference dose

Consideration of an acute reference dose (ARfD) is not relevant, due to the non-food use pattern of the current submission.

3.4 Toxicology end point selection for occupational and bystander risk assessment

A toxicological end point was not selected for the proposed use, since exposure was considered to be negligible and a quantitative risk assessment was not conducted (see Section 3.5).

3.5 Impact on human and animal health arising from exposure to the active substance or to its impurities

3.5.1 Operator exposure assessment

The product is packaged in a child-proof bait station. Therefore, there is no direct dermal contact with the active by the applicator, and dermal exposure is expected to be negligible. Abamectin is a solid at room temperature and is considered to be nonvolatile, since it has a vapour pressure of less than 2×10^{-10} kPa (Electronic Pesticide Manual, 11th edition, version 1.0, British Crop Protection Council). Inhalation exposure to the active is expected to be negligible therefore while the applicator is handling the bait stations.

3.5.2 Bystanders

Since the product is packaged in a child-proof bait station and is nonvolatile, exposure to bystanders during application is expected to be negligible.

3.5.3 Post-application exposure

Since the product is packaged in a child-proof bait station and is nonvolatile, post-application exposure is expected to be negligible. In addition, the bait stations contain adhesive tape to secure the bait station to surfaces. This would discourage removal of the bait station and accidental ingestion of the bait by children and pets. In addition, the label for each bait station must be visible on the bait station.

4.0 Residues

Not applicable to this product.

5.0 Fate and behaviour in the environment

Not applicable to this product.

6.0 Effects on nontarget species

Not applicable to this product.

7.0 Efficacy

7.1 Effectiveness

Study reports were submitted from 10 laboratory trials to support the efficacy of abamectin baits for the control of cockroaches. The objectives of the laboratory trials included assessments of mortality, effects on reproduction and fecundity, secondary poisoning (e.g., as a results of cannibalism, coprophagy) and the attractiveness of abamectin baits. All laboratory trials were conducted with the German cockroach or the American cockroach. In addition to the laboratory trials, results were also submitted from two operational field trials conducted in France and Australia that assessed the efficacy of abamectin baits for the control of the German cockroach in dwellings.

In free-choice laboratory trials where test insects were given a choice between the bait and an alternate food source, 0.05% abamectin baits were effective in controlling German cockroaches (adults and nymphs) and American cockroaches (adults) (>90% control after six days of exposure). Results from the trials show that the bait was palatable to German and American cockroaches.

A review of specific label claims is as follows:

Control for three months: The applicant claims that the product is effective for three months. Results from submitted studies showed that bait "aged" for 12 weeks under laboratory conditions remained effective against German cockroach adults. In the two operational trials, trap catches of cockroaches were reduced by >95% compared with pre-treatment levels at three months following the placement of the baits in the homes. These results support the label claim that the bait is effective for three months.

Transfer of bait to other cockroaches: The label claims that "bait continues to kill as it is transferred to other cockroaches." Results from submitted laboratory studies showed that the mortality of cockroaches can result from routes of exposure other than direct ingestion of the bait (e.g., from contact with harbourages from test arenas previously treated with bait). The study authors attribute this "secondary kill" to routes of exposure such as cannibalism, coprophagy or oral secretions; however, the exact routes of lethal exposure were not unequivocally determined. Adequate data have been submitted to support the proposed label claim.

Reproductive effects: The label claims that the product "Kills cockroaches, kills the eggs they carry. Halts eggs production." Results were submitted from laboratory studies that showed that egg viability in gravid females was reduced following the ingestion of the bait. The study authors attributed this effect on egg viability to the death of the female cockroach (and desiccation of the eggs), rather than a direct ovicidal effect that could be attributed to the bait. The activity of abamectin on egg hatch, therefore, would not likely be any different from that of any other insecticidal bait with fairly quick killing action. While the label claims "... kills the eggs they carry. Halts egg production." are indirectly supported, the submitted studies suggest that treatment effects on egg viability and

production may be a result of the death of the female cockroach rather than a direct ovicidal effect on the egg.

Effective against resistant strains of cockroaches: The proposed label for Raid Max Roach Bait claims that the bait is effective against strains of cockroaches that are resistant to carbamate, organophosphate and pyrethroid insecticides. Abamectin targets the nervous system and acts by stimulating the pre-synaptic release of the inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA) from nerve terminals and potentiates GABA binding to the post-synaptic receptors. This mode of action differs from that of carbamate, organophosphate and pyrethroid insecticides. In submitted laboratory studies, selected strains of cockroaches that were reported to be resistant to carbamate, organophosphate and pyrethroid chemistries were susceptible to abamectin. No information was provided, however, on the mechanism of resistance in these strains. Although the selected strains tested in these studies appeared to be susceptible to abamectin, it is not possible therefore to conclude that abamectin would be effective against all strains of cockroach that are resistant to carbamate, organophosphate and pyrethroid chemistries. The submitted data are adequate, however, to support the general claim as proposed on the label.

Conclusions: Sufficient efficacy data have been provided to support the use of Raid Max Roach Bait for the control of cockroaches.

8.0 Toxic Substances Management Policy considerations

During the review of Raid Max Roach Bait, the PMRA has considered the implications of the federal TSMP and the PMRA DIR99-03[1] and has concluded the following.

Active ingredient
The *n*-octanol–water partition coefficient of abamectin, 3.99, is below the TSMP Track-1 cut-off criterion. Abamectin, therefore, does not meet the criteria for a TSMP Track-1 substance.

Transformation products
As the principal route of abamectin transformation in baits is expected to be hydrolysis and abamectin hydrolysis is limited, TSMP implications for abamectin transformation products were not considered any further.

Formulants
The product does not contain any EPA List 1 formulants or formulants known to be TSMP Track-1 substances.

---

1 Refer to Regulatory Directive DIR99-03, *The PMRA's Strategy for Implementing the Toxic Substances Management Policy*, March 12, 1999.

9.0 Proposed regulatory decision

The PMRA has carried out an assessment of available information in accordance with Section 9 of the PCP Regulations and has found it sufficient pursuant to Section 18*b*, to allow a determination of the safety, merit and value of Raid Max Roach Bait, manufactured by S.C. Johnson and Son, Ltd. The Agency has concluded that the use of Raid Max Roach Bait in accordance with the label has merit and value consistent with Section 18*c* of the PCP Regulations and does not entail an unacceptable risk of harm pursuant to Section 18*d*. Based on the considerations outlined above, therefore, the use of Raid Max Roach Bait containing 0.05% abamectin, for the control of cockroaches in homes, is proposed for full registration, pursuant to Section 13 of the PCP Regulations.

The PMRA will accept written comments on this proposal up to 45 days from the date of publication of this document to allow interested parties an opportunity to provide input into the proposed registration decision for this product.

List of abbreviations

a.i.	active ingredient
ADI	acceptable daily intake
ARfD	acute reference dose
bw	body weight
Δ	delta
DNA	deoxyribonucleic acid
EPA	U.S. Environmental Protection Agency
F_0	parental animals
F_1	1st generation offspring
F_2	2nd generation offspring
GABA	gamma-aminobutyric acid
LD_{50}	lethal dose 50%
LOAEL	lowest observable adverse effect level
MAS	maximum average score (at 24, 48 and 72 h)
MIS	maximum average score (at 24, 48 and 72 h)
mM	millimolar
NZW	New Zealand white
NOAEL	no observable adverse effect level
PCP	Pest Control Products
PMRA	Pest Management Regulatory Agency
ppm	parts per million
TGAI	technical grade active ingredient
TSMP	Toxic Substances Management Policy
μg	micrograms

Appendix I Toxicology summary tables

Summary of the toxicity studies with abamectin, its two components (avermectin B_{1a} and avermectin B_{1b}) and the photolytic degradation products (the delta 8,9-*Z* isomer of avermectin B_{1a} and polar degradates)

NOTE: Abamectin (avermectin B_1) is a mixture containing ≥80% avermectin B_{1a} and ≤20% avermectin B_{1b}. The B_{1a} component differs structurally from the B_{1b} component in that the former has an ethyl group and the latter a methyl group attached at the 25-carbon position. Photodegradation of abamectin results in the formation of polar (major product) and nonpolar (minor product) degradates. The polar degradates remain unidentified. The main nonpolar degradate is the delta 8,9-*Z* isomer of avermectin B_{1a}.

METABOLISM
Rate and extent of absorption and excretion (avermectin B_{1a}): Rat: Tissue residues after oral dosing were dose-dependent and peaked after 24 h. Distribution of the residues was independent of dose and sex. Major route of elimination was the feces (86–100% of administered dose within 7 d), independent of sex and dose. Urinary excretion accounted for 0.5–1.5% of the administered dose. Metabolism data suggest that ♂ rats metabolize avermectin B_{1a} more rapidly than ♀. Metabolism of the Δ 8,9-*Z* isomer of avermectin B_{1a} in ♂ rats was similar to that of avermectin B_{1a}. The majority of the isomer was eliminated in the feces (94% of administered dose within 7 d) and <1% recovered in the urine after 7 d. Absorption of avermectin B_{1a} and the Δ 8,9-*Z* isomer was not determined; however, studies in humans with ivermectin (structurally similar to abamectin) indicate rapid absorption, then secretion into the bile for excretion in the feces. Absorption of avermectin B_{1a} and its Δ 8,9-*Z* isomer are expected to be similar. **Distribution and target organ(s)**: Residue levels in tissues were greatest in the gastrointestinal tract > fat ≥ kidney > liver > muscle. **Toxicologically significant compound(s)**: *After dosing with avermectin B_{1a}*, the majority of the tissue residue was unchanged avermectin B_{1a}. In liver, kidney and muscle tissue, two other metabolites were identified: 3″-desmethyl-avermectin B_{1a} (major metabolite) and 24-hydroxymethyl-avermectin B_{1a} (minor metabolite). In fat tissue, metabolites included 3″-desmethyl-avermectin B_{1a} and conjugates of both 3″-desmethyl-avermectin B_{1a} and 24-hydroxymethyl-avermectin B_{1a}. After dosing ♂ rats with the Δ 8,9-*Z* isomer of avermectin B_{1a}, the majority of tissue residue was unchanged Δ 8,9-*Z* isomer. Other metabolites observed were the 3″desmethyl-Δ 8,9-*Z* isomer and 24-hydroxymethyl-Δ 8,9-*Z* isomer.

STUDY	SPECIES OR STRAIN AND DOSES	NOAEL AND LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN AND SIGNIFICANT EFFECTS AND COMMENTS
ACUTE STUDIES			
Abamectin: technical			
Oral	Mice, CF1 pregnant: 12/dose; and non-pregnant: 10/dose 0, 5, 10, 20, 40, or 80 mg/kg	LD_{50} = 19.0 mg/kg (pregnant) LD_{50} = 41.3 mg/kg (non-pregnant)	**Highly toxic.** Deaths occurred from 73 minutes to 2 d after dosing in pregnant mice and from 83 minutes to 4 d in non-pregnant mice. Death was preceded by loss of righting. Clinical signs of toxicity included tremors and bradypnea seen at all dose levels in the non-pregnant mice and at all but the lowest dose group in pregnant mice.
Oral	Mice, CF1 pregnant and non-pregnant: 20/dose 0, 5, 10, 20, 40, or 80 mg/kg	LD_{50} = 11.8 mg/kg (pregnant) LD_{50} = 15.0 mg/kg (non-pregnant)	**Highly toxic.** This was a repeat of the above study with a larger number of mice. All deaths occurred from about 40 minutes to day 4. Death was preceded by loss of righting. Clinical signs included tremors, bradypnea and loss of righting seen at all dose levels in both pregnant and non-pregnant mice.
Dermal	Rat, CDBR	LD_{50} >330 mg/kg	Ataxia and tremors *(could not find further details of the study)*
Dermal	Rabbit, New Zealand white (NZW)	LD_{50} > 2000 mg/kg	Ataxia and tremors *(could not find further details of the study)*
Inhalation (abamectin in xylene)	Rat, Sprague-Dawley 5/sex nominal concentration of 5.73 mg/L for 1 h	No deaths; however, LD_{50} could not be adequately determined	**Inadequate study.** Many deficiencies including: actual concentration and particle size distribution of abamectin not measured; animals exposed for only 1 h; not clear if nose-only or whole-body exposure
Eye irritation	Rabbit, NZW		Minimally irritating (*could not find further details of the study*)
Skin irritation	Rabbit, NZW		Minimally irritating (*could not find further details of the study*)
Avermectin B_{1a}			
Oral	Mice, CF1, CD-1, ICR 10 ♀/dose 5, 10, 20, 40, 80 mg/kg	LD_{50} = 18.3 mg/kg (CF-1) LD_{50} = 17.4 mg/kg (CD-1) LD_{50} = 18.7 mg/kg (ICR)	**Highly toxic.** Deaths occurred from 40 minutes to 5 d post dosing. Clinical signs were similar in all strains and included tremors, ataxia, decreased activity, and bradypnea (at ≥10 mg/kg in CF-1 and ICR mice, and at ≥20 mg/kg in CD-1 mice).

STUDY	SPECIES OR STRAIN AND DOSES	NOAEL AND LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN AND SIGNIFICANT EFFECTS AND COMMENTS
Oral	Mice, CF1 10 ♀/dose 2.5–80 mg/kg (3 similar studies)	LD_{50} = 13.6–23.8 mg/kg	**Highly toxic**. Deaths occurred from 20 minutes to 4 d post-dosing. Animals exposed to all doses showed clinical signs of ataxia, bradypnea, tremors and loss of righting.
Oral	Rat, CDRCD 10/sex/dose 0, 1, 2, 4, 8, 16, 32 mg/kg	LD_{50} = 11.3 mg/kg (♀) LD_{50} = 10.6 mg/kg (♂) LD_{50} = 1.52 (infants: 24–28 h old)	**Highly toxic**. Deaths in adults occurred overnight and up to day 4 post-dosing. Clinical signs in adults appeared (at doses ≥8mg/kg) on day 2 post-dosing and included tremors, decreased activity, ataxia, chromodacryorrhea and chromorhinorrhea. Deaths in infants occurred from 45 minutes to overnight. The only clinical signs observed in infants were tremors in the 32 mg/kg group.
Avermectin B_{1b}			
Oral	Mice, CF-1 10/sex/dose 0, 5, 10, 20, 40, 80 mg/kg	LD_{50} = 11.4 mg/kg (♂) LD_{50} = 19.8 mg/kg (♀)	**Highly toxic**. Deaths occurred between 30 minutes and 6 d post-dosing. Clinical signs included ataxia, tremors, bradypnea, clonic convulsions. Deaths were preceded by loss of righting.
Δ 8,9-*Z* isomer of avermectin B_{1a}			
Oral	Mice, CF-1 10/sex/dose 0, 5, 10, 20, 40, 80 mg/kg	LD_{50} > 80 mg/kg	Deaths occurred between 2 h and overnight (♂: 1, 1, 2, 0, 3 deaths and ♀: 0, 1, 1, 0, 1 deaths in the 5, 10, 20, 40, 80 mg/kg dose groups, respectively). Clinical signs of toxicity included decreased activity, bradypnea, ataxia and ptosis observed at all dose levels except ♀ at 5 mg/kg.
Polar degradates			
Oral	Mice, CF-1 5/sex/dose 1250, 2500, 5000 mg/kg	LD_{50} > 5000 mg/kg	**Low toxicity**. No treatment related deaths occurred. Clinical signs included decreased activity and bradypnea, which persisted for 4 h.
Acute studies: formulation (raid max roach baits: 0.05% abamectin)			
Oral	Rat, SD 5/sex 5000 mg/kg	LD_{50} > 5000 mg/kg	**Low toxicity**. No mortality occurred. No treatment related clinical signs, necropsy findings, or changes in bw observed

STUDY	SPECIES OR STRAIN AND DOSES	NOAEL AND LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN AND SIGNIFICANT EFFECTS AND COMMENTS
Dermal	Rabbit, NZW 5/sex 2000 mg/kg	LD_{50} > 2000 mg/kg	**Low toxicity**. No mortality occurred. No treatment related clinical signs, necropsy findings or changes in bw observed
Eye irritation	Rabbit, NZW 6 animals (sex not specified) 0.1 g	maximum average score (at 24, 48 and 72 h) (MAS) = 5.9 maximum average score (at 24, 48 and 72 h) (MIS) = 15.3 (1 h)	**Mildly irritating**. Conjunctival irritation produced in all treated eyes but disappeared by day 7. Corneal opacity in 1/6 animals disappeared by day 3. Dull cornea in 4/6 animals disappeared by day 3.
Skin irritation	Rabbit, NZW 6 animals (sex not specified) 0.5 g	MAS = 0 MIS = 0	**Non-irritating**. No dermal irritation observed in any of the animals
Skin sensitization (Buehler method)	Guinea pig, Hartley 12 ♂	Non-sensitizing	**Non-sensitizing**
SHORT-TERM AND SUBCHRONIC TOXICITY: Abamectin			
3-week dietary range-finding study	Mice, CD-1 15/sex/dose 0, 6.0, 9.0 mg/kg bw/d	NOAEL = 6.0 Lowest observable adverse effect level (LOAEL) = 9.0	Decreased bw gain in both sexes
12-week dietary range-finding study	Mice, CD-1 15/sex/dose 0, 0.3, 0.75, 1.5, 4.5 mg/kg bw/d	NOAEL = 4.5	Highest dose tested
8-week dietary range-finding study	Rat, CRCD 10/sex/dose 0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.2/2.5, 4.0, 6.0 mg/kg bw/d	NOAEL = 1.0 LOAEL = 2.2	Decreased bw gains and tremors. These occurred at dietary levels of 15 and 20 ppm, which apparently were both approximately equivalent to 2.2 mg/kg bw/d based on food consumption. Doses of 4 and 6 mg/kg bw/d caused tremors and increased mortality (50% by day 5 in 4 mg/kg group; 80% by day 3 in 6 mg/kg group) and these doses were terminated at days 15 and 5, respectively.
12-week dietary range-finding study	Dog, Beagle 2/sex/dose 0, 0.25, 0.5, 1.0, 4.0 mg/kg bw/d	NOAEL = 0.5 LOAEL = 1.0	Mydriasis at ≥ 1 mg/kg (reversible), bw loss at highest dose level
53-week dietary study	Dog, Beagle 6/sex/dose 0, 0.25, 0.5, 1.0 mg/kg bw/d	NOAEL = 0.25 LOAEL = 0.5	Mydriasis was observed in all dose groups, but was observed at a low frequency and not considered adverse in the lowest dose group. Decreased bw gain at 1.0 mg/kg

STUDY	SPECIES OR STRAIN AND DOSES	NOAEL AND LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN AND SIGNIFICANT EFFECTS AND COMMENTS
Avermectin B_{1a}			
14-week oral gavage following in utero exposure	Rat, CD 15/sex/dose 0, 0.1, 0.2, 0.4 mg/kg bw/d	NOAEL = 0.4	Highest dose tested
18-week oral gavage study	Dog, Beagle 3/sex/dose 0, 0.25, 0.5, 2.0, 8.0 mg/kg bw/d	NOAEL = 0.25 LOAEL = 0.5	Mortality occurred at doses ≥0.5 mg/kg. Clinical signs of toxicity included tremors, ataxia, mydriasis and ptyalism, were observed in all dose groups ≥0.5 mg/kg. Tonic convulsions and emesis were also observed in the 2 and 8 mg/kg groups. Decreases in bw were observed in 0.5 and 2 mg/kg groups. Histopathological changes were only observed in animals that died or were killed moribund and included hepatocellular vacuolation at doses ≥0.5 mg/kg and edema of the gallbladder at doses of 2 and 8 mg/kg.
CHRONIC TOXICITY AND ONCOGENICITY: Abamectin			
94-week dietary	Mice, Crl:CD-1 (ICR) 74/sex/dose 0, 2.05, 4.15, 8.25 mg/kg bw/d	NOAEL = 4.15 LOAEL = 8.25	**8.25 mg/kg**: Increased mortality in ♂ and decreased bw gain in both sexes. Higher incidence of pale kidneys, pale livers and enlarged spleens in ♂. ♂ at this dose also had higher average spleen and adrenal weights (absolute and relative), and a higher incidence of dermatitis, reactive myeloid hyperplasia and extramedullary hematopoiesis in the spleen. A higher incidence of tremors was also reported in high-dose animals; however, it is unclear whether these were treatment-related or associated with disease processes. **Not oncogenic**

STUDY	SPECIES OR STRAIN AND DOSES	NOAEL AND LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN AND SIGNIFICANT EFFECTS AND COMMENTS
105-week dietary	Rat, Crl:CD(SD)BR 65/sex/dose 0, 0.75, 1.5, 2.05 mg/kg bw/d	NOAEL = 1.5 LOAEL = 2.05	Tremors in both sexes at 2.05 mg/kg bw/d. Animals with tremors had decreased bw but no histomorphologic changes. Hematologic changes in the high dose group (occurred independently of the tremors) included anemia (♂, ♀) and increased leukocytes, neutrophils and lymphocytes (♀). Changes were supported by evidence of increased extramedullary hematopoiesis in the spleen and erythroid hyperplasia in bone marrow. **Not oncogenic**
REPRODUCTIVE TOXICITY: Abamectin			
Range-finding reproduction; in drinking water	Rat, Crl:CD(SC)BR Sprague-Dawley 12 ♀/dose 0, 0.15, 0.5, 1.5, 5.0 mg/mL	NOAEL (maternal) = 5 mg/mL NOAEL (offspring) = 1.5 mg/mL LOAEL (offspring) = 5 mg/mL (approximately equivalent to 0.5–0.7 mg/kg bw/d) NOAEL (reproductive) = 5 mg/mL	**5 mg/mL**: decreased pup bw (days 7–21 postpartum), increased pup mortality (days 7–14 postpartum) No signs of maternal toxicity
Multigeneration reproduction; gavage (2 generations, 2 litters/generation)	Rat, Crl:COBS CD(SD) BR 30/sex/dose 0, 0.05, 0.12, 0.4 mg/kg bw/d	NOAEL (parental) = 0.05 LOAEL (parental) = 0.12 NOAEL (offspring) = 0.12 LOAEL (offspring) = 0.4 NOAEL (reproductive) = 0.12 LOAEL (reproductive) = 0.4	**0.12 mg/kg bw/d and above**: reduced bw gains during first and second lactation periods in F_0 dams (36–86% lower than controls) and during second lactation period in F_1 dams (13–28% lower than controls) **0.4 mg/kg bw/d**: increased pup mortality (day 4–21) in both litters of the F_0 and F_1 generations, lower average pup bw and greater number of pups that were thin, weak and not nursing. Retinal anomalies in both F_1b and F_2b weanlings. In the F_0–F_1b litter, this dose was associated with "increased estrous stages," reduced ♂ and ♀ mating indices and increased d in cohabitation. ♀ fertility index was reduced in both F_2 litters at this dose.

STUDY	SPECIES OR STRAIN AND DOSES	NOAEL AND LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN AND SIGNIFICANT EFFECTS AND COMMENTS
Avermectin B_{1a}			
One-generation reproduction; gavage	Rat, CD 12 ♀/dose 0, 0.5, 1.0, 2.0/1.5 mg/kg bw/d (after 5 doses the high dosage was reduced to 1.5 mg/kg, due to tremors observed in 3 rats)	NOAEL (maternal) = 1.0 LOAEL (maternal) = 1.5 NOAEL (offspring) not established LOAEL (offspring) = 0.5 NOAEL (reproductive) = 1.5	**0.5 mg/kg bw/d and above**: dose dependent decrease in pup survival (survival rates of 76, 14 and 0% in 0.5, 1.0 and 1.5 mg/kg bw/d groups, respectively, compared with 98% in pooled controls). Death was preceded by rapid wasting and an absence of milk in the stomach. **1.5 mg/kg bw/d**: mortality of 2 dams, one killed moribund pre-mating. Clinical signs prior to death included whole body tremors, ataxia, ptylism, ocular and nasal discharges.
One-generation reproduction; gavage	Rat, CD 15 ♀/dose 0, 0.1, 0.2, 0.4 mg/kg bw/d	NOAEL (maternal) = 0.4 NOAEL (offspring) = 0.1 LOAEL (offspring) = 0.2 NOAEL (reproductive) = 0.4	**0.2 mg/kg bw/d and above**: dose-related spastic movements in pups during lactation, developmental delay in ear and eye opening, incisor eruption and hair growth **0.4 mg/kg bw/d**: mean pup weight significantly lower ($p \leq 0.05$) than pooled controls from days 7–21 postpartum
Δ 8,9-*Z* isomer of avermectin B_{1a}			
One-generation reproduction; gavage	Rat, CD (SD) BR 20 ♀/dose 0, 0.06, 0.12, 0.4 mg/kg bw/d	NOAEL (maternal) = 0.4 NOAEL (offspring) = 0.4 NOAEL (reproductive) = 0.4	Highest dose tested. No treatment-related maternal or reproductive toxicity observed at any dose level
DEVELOPMENTAL TOXICITY: Abamectin			
10 μg dietary maternotoxicity	Mice, CF1 20 pregnant 0, 0.08, 0.23, 0.47 mg/kg bw/d from days 6–15 of gestation	NOAEL (maternal) = 0.08 LOAEL (maternal) = 0.23	**0.23 mg/kg bw/d and above**: treatment-related tremors observed. Administered by diet to compare maternal toxicity with gavage studies. Fetuses were not examined.
Range-finding developmental toxicity; gavage	Rat, CRCD 10 mated ♀/dose 0, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0 mg/kg bw/d on days 6–17 of gestation	NOAEL (maternal) = 1.0 LOAEL (maternal) = 2.0	Weight loss and tremors were observed in one ♀ at 2.0 mg/kg bw/d. Fetuses were not examined.

STUDY	SPECIES OR STRAIN AND DOSES	NOAEL AND LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN AND SIGNIFICANT EFFECTS AND COMMENTS
Developmental gavage	Rat, CRCD 25 mated ♀/dose 0, 0.4, 0.8, 1.6 mg/kg bw/d on days 6–19 of gestation	NOAEL (maternal) = 1.6 NOAEL (developmental) = 1.6	No overt signs of maternal toxicity in highest dose group, therefore the study did not meet Organisation for Economic Co-operation and Development guidelines. Fetal anomalies occurred in all dose groups but at incidence within that of historical controls and without relationship to treatment or dose level. **No evidence of teratogenicity**
Range-finding developmental toxicity; gavage	Rabbit, New Zealand Albino 10 artificially inseminated ♀/dose 0, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0 mg/kg bw/d on days 6–18 of gestation	NOAEL (maternal) = 2.0 LOAEL (maternal) = 3.0	3.0 mg/kg bw/d: reduced food and water consumption, reduced bw and clinical signs of toxicity. Fetuses were not examined.
Developmental toxicity; gavage	Rabbit, New Zealand Albino 18 artificially inseminated ♀/dose 0, 0.5, 1.0, 2.0 mg/kg bw/d on days 6–27 of gestation	NOAEL (maternal) = 1.0 LOAEL (maternal) = 2.0 NOAEL (developmental) = 1.0 LOAEL (developmental) = 2.0	2.0 mg/kg bw/d: maternal bw loss; fetal malformations including cleft palate and omphaloceles, clubbed feet, skeletal anomalies and incomplete ossification **Evidence of teratogenicity at maternally toxic dose levels**
Avermectin B_{1a}			
Range-finding developmental toxicity studies (2); gavage	Mice, CF-1 5 mated ♀/dose doses ranging from 0.1 to 8 mg/kg bw/d from days 6–15 of gestation	LOAEL (maternal) = 0.1	Mortality, tremors and coma. Decreased maternal weight gains during the treatment period at doses ≥1.0 mg/kg bw/d
Developmental toxicity (2 studies); gavage	Mice, CF-1 25 mated ♀/dose 0, 0.1, 0.2, 0.4, 0.8 mg/kg bw/d from days 6–15 of gestation	LOAEL (maternal) = 0.1 NOAEL (developmental) = 0.2 LOAEL (developmental) = 0.4	**0.1 mg/kg bw/d**: maternal mortality preceded by tremors and coma **0.4 mg/kg bw/d and above**: dose-dependent increase in the incidence of cleft palate in fetuses **Evidence of teratogenicity at maternally toxic dose levels**

STUDY	SPECIES OR STRAIN AND DOSES	NOAEL AND LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN AND SIGNIFICANT EFFECTS AND COMMENTS
Developmental toxicity; oral catheter	Mice, CF-1 20 mated ♀/dose 0, 0.1, 0.2, 0.4, 0.8 mg/kg bw/d for days 6–15 of gestation	LOAEL (maternal) = 0.1 NOAEL (developmental) = 0.2 LOAEL (developmental) = 0.4	**0.1 mg/kg bw/d and above**: Treatment-related maternal deaths in 1, 3 and 2 ♀ in the 0.1, 0.4 and 0.8 mg/kg bw/d dose groups, respectively. Tremors preceded death in the 0.1 and 0.4 mg/kg bw/d groups. **0.4 mg/kg bw/d and above**: increased incidence of cleft palate in fetuses **0.8 mg/kg bw/d**: increased incidence of incompletely ossified fetuses **Evidence of teratogenicity at maternally toxic dose levels.**
Maternal toxicity study; oral gavage	Mice, CF-1 20 mated ♀/dose 0, 0.025, 0.05, 0.075, 0.1 mg/kg bw/d from days 6–15 of gestation	NOAEL (maternal) = 0.05 LOAEL (maternal) = 0.075	**0.075 mg/kg bw/d and above**: treatment-related death and sacrifice occurred in one animal from the 0.075 and 0.1 mg/kg bw/d groups, respectively. Tremors and coma preceded death and sacrifice. Number of pregnant mice was low for all groups irrespective of dose (12/20, 12/20, 14/20, 12/20 and 10/20 in the 0, 0.025, 0.05, 0.075 and 0.1 mg/kg bw/d groups, respectively). Fetuses were not examined.
Avermectin B_{1b}			
Developmental toxicity; gavage	Mice CF-1 12 mated ♀/dose 0, 0.025, 0.05, 0.075, 0.1 mg/kg bw/d from days 6–15 of gestation	NOAEL (maternal) = 0.05 LOAEL (maternal) = 0.075 NOAEL (developmental) = 0.1	**0.075 mg/kg bw/d**: tremors preceding mortality in 2 ♀ No fetotoxicity or teratogenicity was noted at any dose based on external examination of the pups.
Δ 8,9-*Z* isomer of avermectin B_{1a}			
Range-finding maternal toxicity; gavage	Mice, CF-1 BR 7–11 mated ♀/dose 0, 1.5, 3.0, 6.25, 12.5, 25, 50 mg/kg bw/d from days 6–15 of gestation	LOAEL (maternal) = 1.5 LOAEL (developmental) = 1.5	Mortality at all dose levels. Increased incidence of cleft palate in fetuses **Evidence of teratogenicity at maternally toxic dose levels**
Range-finding maternal toxicity; gavage	Mice, CF-1 BR 12 mated ♀/dose 0, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0 mg/kg bw/d from days 6–15 of gestation	NOAEL (maternal) = 0.1 LOAEL (maternal) = 0.5 NOAEL (developmental) = 0.05 LOAEL (developmental) = 0.1	**0.1 mg/kg bw/d and above**: increased incidence of cleft palate (no clear dose–response) **0.5 mg/kg bw/d and above**: mortality (1 animal/dose)

STUDY	SPECIES OR STRAIN AND DOSES	NOAEL AND LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN AND SIGNIFICANT EFFECTS AND COMMENTS
Developmental toxicity; gavage	Mice, CF-1 BR 25 mated ♀/dose 0, 0.015, 0.03, 0.06 mg/kg bw/d from days 6–15 of gestation	NOAEL (maternal) = 0.06 NOAEL (developmental) = 0.06	No evidence of maternal toxicity or fetotoxicity or teratogenicity at any dose level
Developmental toxicity; gavage	Mice, CF-1 BR 25 mated ♀/dose 0, 0.015, 0.03, 0.1, 0.5 mg/kg bw/d from days 6–15 of gestation	NOAEL (maternal) = 0.1 LOAEL (maternal) = 0.5 NOAEL (developmental) = 0.03 LOAEL (developmental) = 0.1	One ♀ in the 0.5 mg/kg bw/d group was sacrificed in moribund condition. **0.1 mg/kg bw/d and above:** increased incidence of cleft palate in fetuses **Evidence of teratogenicity**
Developmental toxicity; gavage	Rat, Sprague-Dawley 25 mated ♀/dose 0, 0.25, 0.5, 1.0 mg/kg bw/d from days 6–17 of gestation	NOAEL (maternal) = 1.0 NOAEL (developmental) = 1.0	No evidence of maternal toxicity or fetotoxicity or teratogenicity at any of the dose levels tested
Polar degradates of abamectin			
Developmental toxicity; gavage	Mice, CF-1 BR 25 mated ♀/dose 0, 0.25, 0.5, 1.0 mg/kg bw/d from days 6–15 of gestation	NOAEL (maternal) = 1.0 NOAEL (developmental) = 1.0	♀ were gavaged with polar degradates of abamectin generated in vitro. No evidence of maternal toxicity or fetotoxicity or teratogenicity at any of the dose levels tested
Developmental toxicity; gavage	Mice, CF-1 BR 25 mated ♀/dose 0, 0.25, 0.5, 1.0 mg/kg bw/d from days 6–15 of gestation	NOAEL (maternal) = 1.0 NOAEL (developmental) = 1.0	♀ were gavaged with polar degradates removed from citrus fruits sprayed with 4% abamectin. No evidence of maternal toxicity or fetotoxicity or teratogenicity at any of the dose levels tested

STUDY	SPECIES OR STRAIN OR CELL TYPE AND CONCENTRATIONS OR DOSES EMPLOYED	RESULTS
GENOTOXICITY: Abamectin		
Reverse mutation in bacteria (in vitro)	*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 100, 300, 1000, 3000, 10000 μg/plate with metabolic activation	Negative
Reverse mutation in bacteria (in vitro)	*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 100, 300, 1000, 3000, 10000 μg/plate without metabolic activation	Negative
Reverse mutation in bacteria (in vitro)	*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 3, 10, 30, 100, 300, 1000 μg/plate with or without metabolic activation	Negative
Forward mutation assay (in vitro)	Chinese hamster lung cells (HGPRT) 0.03, 0.04, 0.045, 0.05 millimolar (mM) with metabolic activation 0.003, 0.004, 0.005, 0.006 mM without metabolic activation	Negative
Chromosomal aberrations (in vitro)	Chinese hamster ovary cells 0.005, 0.01, 0.015, 0.02, 0.025 mM with metabolic activation 0.01, 0.015, 0.02, 0.025, 0.03, 0.035 mM without metabolic activation	Negative
DNA strand breaks (in vitro) 4 studies	Rat hepatocytes 0.01–0.6 mM	Positive at >0.15 mM
DNA strand breaks (in vivo)	Rat hepatocytes 0, 1.06, 3.5, 10.6 mg/kg bw single oral gavage dose	Negative
Chromosomal aberrations (in vivo)	Mouse bone marrow (CD-1 ♂) 1.2, 4, 12 mg/kg bw single gavage dose	Negative
Avermectin B_{1a}		
Reverse mutation in bacteria (in vitro)	*S. typhimurium* TA92, TA98, TA100, TA1537 2, 200, 2000 μg/plate with or without metabolic activation	Negative
Δ 8,9-*Z* Isomer of avermectin B_{1a}		
Reverse mutation in bacteria (in vitro)	*S. typhimurium* TA97a, TA98, TA100, TA1535 *Escherichia coli* WP2, WP2 uvrA, PW2 uvra pKM101 10, 30, 100, 300, 1000, 3000 μg/plate with or without metabolic activation	Negative
Polar degradates of abamectin		
Reverse mutation in bacteria (in vitro)	*S. typhimurium* TA97a, TA98, TA100, TA1535 *E. coli* WP2, WP2 uvrA, PW2 uvra pKM101 100, 300, 1000, 3000 μg/plate with or without metabolic activation	Negative

STUDY	SPECIES OR STRAIN OR CELL TYPE AND CONCENTRATIONS OR DOSES EMPLOYED	RESULTS
SPECIAL STUDIES: Abamectin		
Oral toxicity; gavaged with single oral doses that were sequentially increased	Monkeys, Rhesus 2/sex/dose Received single doses that were sequentially increased from 0.2 to 24 mg/kg bw (0.2, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 mg/kg bw) at 2- to 3-week intervals	Doses ≥2 mg/kg bw resulted in emesis. The incidence of emesis was dose related and the onset tended to decrease with increasing dose. Marked mydriasis was observed only in animals treated with 24 mg/kg bw. Slight to moderate sedation was observed in 3/4 of animals treated with 24 mg/kg bw, but no tremors or convulsions occurred. Plasma levels of abamectin peaked between 8 and 24 h and increased with dose.
Antidote study; single oral gavage in sesame oil	Dogs, Beagle 3–5 dogs/groups 1–7; 21 dogs in groups 8 and 9 combined Received single oral doses of abamectin followed by ipecac or charcoal administration (stomach intubation) after various time intervals ranging from 15 minutes to 2 h	Ipecac given 15 minutes after abamectin administration lessened the clinical signs of abamectin toxicity (mydriasis, ataxia, tremors) and prevented deaths. Ipecac or charcoal given at 30 minutes or later did not prevent coma and death.
Compound-induced mortality: Treatment-related mortality was observed in short-term studies with avermectin B_{1a} (dogs), in chronic studies with abamectin (mice), in reproductive toxicity studies with abamectin (rat pups) and avermectin B_{1a} (rat pups and dams), and in developmental toxicity studies with avermectin B_{1a} and B_{1b} and the Δ 8,9-*Z* isomer of avermectin B_{1a} (mice, maternal deaths only).		
ARfD: Not relevant, due to the non-food use pattern of the current submission		
ADI: Not relevant, due to the non-food use pattern of the current submission		

Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Pest Management Regulatory Agency

Projet de décision réglementaire PRDD2001-01

Abamectine
Appât pour blattes Raid Max

La préparation commerciale Raid Max Roach Bait (appât pour blattes Raid Max) contenant de l'abamectine et destinée à combattre les blattes dans les habitations, est proposée pour homologation selon les dispositions de l'article 13 du *Règlement sur les produits antiparasitaires* (RPA).

Le présent projet de décision réglementaire (PRDD) contient un résumé des données examinées et la justification de l'homologation complète proposée pour cette préparation. L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) acceptera les commentaires écrits sur ce projet jusqu'au 45e jour suivant la date de publication du présent document. Veuillez faire parvenir tous vos commentaires au Coordonnateur des publications, à l'adresse donnée ci-après.

(also available in English)

Le 9 février 2001

Ce document est publié par la Division de la gestion des demandes d'homologation et de l'information, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6602A
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

Avant-propos

La demande d'homologation de l'appât pour blattes Raid Max (abamectine), fabriqué par S.C. Johnson and Son, Ltd., a été examinée par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA).

Le Raid Max est un appât insecticide contenant 0,05 % d'abamectine, destiné à combattre les blattes dans les habitations. La matière active abamectine est actuellement homologuée au Canada pour la lutte contre les infestations d'insectes et d'acariens des arbres fruitiers et des cultures en serre. Le Raid Max vise une nouvelle catégorie de locaux pour l'utilisation de cette matière active homologuée et il pourrait remplacer les produits à base de chlorpyrifos.

L'ARLA a évalué l'information disponible conformément à l'article 9 du RPA. Selon les dispositions de l'article 18*(b)* du même règlement, elle a jugé que l'information est suffisante pour déterminer l'innocuité, les qualités et la valeur du Raid Max. L'Agence a conclu que le Raid Max, appliqué conformément au mode d'emploi de l'étiquette, possède les qualités et la valeur exigées par l'article 18*(c)* du RPA, et qu'il ne pose pas de risques inacceptables, conformément à l'article 18*(d)*. Par conséquent, eu égard aux considérations précédemment mentionnées, l'homologation complète est proposée pour l'utilisation du Raid Max comme appât pour blattes, aux termes de l'article 13 du RPA.

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire acceptera les commentaires écrits sur ce projet jusqu'au 45e jour suivant la date de publication du présent document, de façon à permettre aux parties intéressées de participer au projet de décision réglementaire concernant ce produit.

Table des matières

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations 1
1.1 Description de la matière active 1
1.2 Propriétés physico-chimiques de la préparation commerciale 2
1.3 Détails sur l'utilisation 3

2.0 Méthodes d'analyse 3
2.1 Méthode d'analyse de la formulation 3

3.0 Effets sur la santé humaine et animale 3
3.1 Résumé toxicologique intégré 3
3.2 Détermination de la dose journalière admissible 6
3.3 Dose aiguë de référence 6
3.4 Choix d'un effet toxicologique pour l'évaluation du risque d'exposition professionnelle et occasionnelle 6
3.5 Effets sur la santé humaine et animale associés à l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient 6
3.5.1 Évaluation de l'exposition de l'opérateur 6
3.5.2 Exposition occasionnelle 6
3.5.3 Exposition post-traitement 7

4.0 Résidus 7

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement 7

6.0 Effets sur les espèces non ciblées 7

7.0 Données et renseignements sur l'efficacité 7
7.1 Efficacité 7

8.0 Politique de gestion des substances toxiques 9

9.0 Décision 9

Liste des abréviations 11

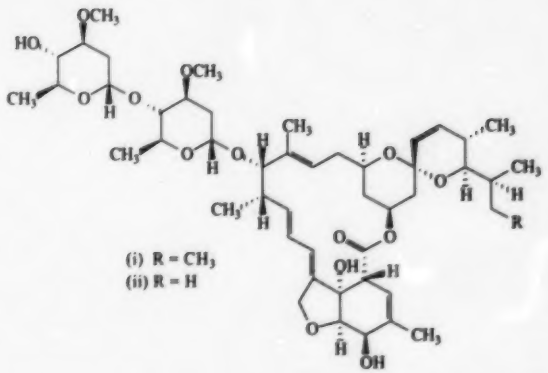
Annexe I Summaire des études sur la toxicité 13

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description de la matière active

Matière active :	Abamectine
Fonction :	Insecticide
Nom chimique :	
Union internationale de chimie pure et appliquée :	2,6-didésoxy-4-*O*-(2,6-didésoxy-3-*O*-méthyl-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)-3-*O*-méthyl-α-L-*arabino*-hexopyranoside de (10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5′*S*,6*S*,6′*R*,8*R*.12*S*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-6′[(*S*)-*sec*-butyl]-21,24-dihydroxy-5′,11,13,22-tétraméthyl-2-oxo-3,7,19-trioxatétracyclo[15.6.1.$1^{4,8}$.$0^{20,24}$]pentacosa-10,14,16,22-tétraène-6-spiro-2′-(5′,6′-dihydro-2′*H*-pyran)-12-yle (*i*) en mélange avec le 2,6-didésoxy-4-*O*-(2,6-didésoxy-3-*O*-méthyl-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)-3-*O*-méthyl-α-L-*arabino*-hexopyranoside de (10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5′*S*,6*S*,6′*R*,8*R*.12*S*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-21,24-dihydroxy-6′-isopropyl-5′,11,13,22-tétraméthyl-2-oxo-3,7,19-trioxatétracyclo[15.6.1.$1^{4,8}$.$0^{20,24}$]pentacosa-10,14,16,22-tétraène-6-spiro-2′-(5′,6′-dihydro-2′*H*-pyran)-12-yle (*ii*)
Chemical Abstract Services (CAS) :	5-*O*-déméthylavermectine A_{1a} (*i*) en mélange avec la 5-*O*-déméthyl-25-dé(1-méthylpropyl)-25-(1-méthyléthyl)avermectine A_{1a} (*ii*)
Numéro CAS :	65195-55-3 (*i*) B_{1a} 65195-56-4 (*ii*) B_{1b}
Formule moléculaire :	$C_{48}H_{72}O_{14}$ B_{1a} $C_{47}H_{70}O_{14}$ B_{1b}
Masse moléculaire :	873,1 B_{1a} 860,1 B_{1b}

Formule développée :



Pureté nominale : 74,7 % (mélange renfermant 80% de B_{1a} et 20 % de B_{1b})

Numéro LPA : 24484

1.2 Propriétés physico-chimiques de la préparation commerciale

Propriété	Résultats
Couleur	Brun pâle
Odeur	Odeur d'arachide sucrée
État physique	Solide
Type de formulation	Solide
Garantie nominale	Abamectine : 0,05 %
Produits de formulation	La préparation ne contient aucun produit de formulation figurant sur la liste 1 de l'Environmental Protection Agency (États-Unis) ou appartenant à la catégorie des substances de la Voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST), spécifiées à l'annexe II de la directive d'homologation DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en oeuvre de la politique de gestion des substances toxiques*.
Contenant et description	Plastique ou papier 1,5–2,5 g
Densité	1.07
pH	Le produit est solide
Action oxydante ou réductrice	Le produit ne renferme aucun agent réducteur ni oxydant
Stabilité à l'entreposage	Le produit est stable pendant 12 mois dans son emballage commercial
Explosivité	Le produit n'est pas explosif

1.3 Détails sur l'utilisation

L'appât pour blattes Raid Max est proposé comme produit à usage domestique pour la lutte contre les blattes dans les habitations. La formulation proposée est un appât contenant 0,05 % de la matière active abamectine. Le produit est emballé dans un contenant (point d'appât) en plastique, à l'épreuve des enfants. Les points d'appât sont placés dans la cuisine, la salle de bains, la salle de rangement ou dans d'autres locaux où se trouvent des blattes.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthode d'analyse de la formulation

Une méthode utilisant la chromatographie liquide haute performance avec détecteur UV a servi à doser la matière active dans la formulation. La méthode a été jugée appropriée comme méthode de contrôle de l'application de la loi.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Résumé toxicologique intégré

La demande d'homologation de l'abamectine de qualité technique comprenait des études de toxicité sur l'abamectine, ses constituants, soit l'avermectine B_{1a} et l'avermectine B_{1b}, ainsi que les produits de dégradation photolytique. Les principaux produits de dégradation photolytique se trouvent dans la fraction polaire (54 %), alors que 19 % sont présents dans la fraction non polaire de l'avermectine B_{1a}, dont le principal constituant est l'isomère delta-8,9-*Z* de l'avermectine B_{1a}.

Les études sur le métabolisme des avermectines montrent que l'avermectine B_{1a} et son isomère delta-8,9-*Z* sont rapidement excrétés, principalement par les fèces. Les concentrations tissulaires les plus élevées se retrouvent dans les tissus adipeux et il n'y a aucun signe de bioaccumulation dans aucun tissu ni organe.

Même si on ne disposait pas de données d'absorption pour l'avermectine, les études sur l'homme montrent que l'ivermectine (celle-ci diffère de l'abamectine par sa structure chimique, soit la liaison chimique entre les carbones 22 et 23 : l'abamectine a une double liaison, alors qu'elle est simple dans l'ivermectine) est rapidement absorbée, puis sécrétée par la bile pour être finalement excrétée dans les fèces. L'absorption et l'élimination de l'avermectine B_{1a} et de son isomère delta-8,9-*Z* sont probablement similaires.

Lors d'études de toxicité aiguë, l'abamectine de qualité technique et ses deux constituants se sont révélés très toxiques pour les souris et les rats exposés par voie orale. La toxicité aiguë des avermectines se manifeste par des signes cliniques, notamment des tremblements, l'ataxie, la bradypnée et la perte du réflexe de redressement, et finalement par la mort de l'animal. L'avermectine B_{1a} est extrêmement toxique pour les petits (dose létale 50 % [DL_{50}] = 1,52; petits âgés de 24–28 h). L'isomère delta-8,9-*Z* de l'avermectine B_{1a}, un métabolite photolytique, est moins toxique que le composé initial, mais les signes cliniques de toxicité sont similaires : ataxie et tremblements. Les produits de dégradation polaires résultant de la photolyse de l'abamectine technique ne sont pratiquement pas toxiques chez des souris exposées par voie orale. La toxicité aiguë de l'abamectine technique par voie cutanée n'a pas pu être établie clairement pour les rats (DL_{50} > 330 mg/kg m. c.), et elle était faible chez les lapins (test limite), se manifestant par de l'ataxie et des tremblements. On ne dispose d'aucune étude satisfaisante de toxicité par voie respiratoire. L'abamectine technique n'irrite que de façon minime les yeux et la peau des lapins. Aucune étude concluante n'est disponible pour la sensibilisation.

Les données de toxicité aiguë provenant d'un substitut (formule numéro 54-058; 0,05 % d'abamectine) ont été présentées et acceptées pour la préparation commerciale Raid Max (appât pour blattes à 0,05 % d'abamectine). La formule 54-058 présente une faible toxicité par voies orale et cutanée respectivement chez le rat et le lapin. Elle n'est que légèrement irritante pour les yeux du lapin, et ne provoque aucune sensibilisation cutanée chez le cobaye. Le titulaire de l'homologation a présenté une demande de dérogation pour l'étude de toxicité aiguë par voie respiratoire, en invoquant le fait que, considérant la pression de vapeur extrêmement faible de la matière active, il est très peu probable que cette matière, présente dans la préparation commerciale, se vaporise et représente un risque respiratoire. De plus, il a été établi que la préparation commerciale comme telle n'est pas volatile. Cette demande de dérogation a donc été jugée acceptable.

Dans des études avec administration répétée de doses, à court terme ou de façon chronique, le principal site ciblé par la toxicité de l'abamectine et de l'avermectine B_{1a} était le système nerveux. Les principaux effets toxicologiques observés chez toutes les espèces utilisées (souris, rats, chiens) pour les essais étaient des signes cliniques apparents (tremblements, ataxie ou léthargie) et la mort. Des études à long terme avec les rongeurs montrent que l'abamectine technique n'a pas un pouvoir oncogène chez le rat ou la souris. Le système hématopoïétique constitue une cible chez les deux espèces, comme le montrent la splénomégalie (souris), l'hyperplasie myéloïde réactive (souris), l'hématopoïèse extramédullaire splénique (rat et souris) et l'hyperplasie érythrocytaire de la moelle osseuse (rat). La dose sans effet nocif observable (DSENO) pour la toxicité systémique chronique est de 4 mg/kg m. c. par jour chez la souris et de 1,5 mg/kg m. c. par jour chez le rat.

La base de données toxicologiques pour l'abamectine ne comporte pas d'études de neurotoxicité aiguë ou à court terme, ni d'étude de neurotoxicité pour le développement, pour permettre d'examiner plus en profondeur cet effet toxicologique.

L'abamectine n'a pas été jugée mutagène, d'après la batterie d'études *in vitro* et *in vivo* sur le pouvoir mutagène qui ont été présentées. L'avermectine B_{1a}, les produits de dégradation photolytique polaires et l'isomère delta-8,9-*Z* de l'avermectine B_{1a} ont tous donné des résultats négatifs lors d'essais de mutation inverse *in vitro*.

Des études de reproduction avec le rat ont été présentées pour l'abamectine (une étude sur deux générations, avec deux portées par génération), l'avermectine B_{1a} (deux études sur une générations<, avec une portée) et l'isomère delta-8,9-*Z* de l'avermectine B_{1a} (une étude sur une génération, avec une portée). La toxicité aussi bien de l'abamectine que de l'avermectine B_{1a} pour la reproduction se manifeste par des effets sur les petits pendant la lactation. Les petits qui survivent à la période de lactation se rétablissent après la période de sevrage. La DSENO de l'abamectine technique pour la toxicité s'exerçant sur la reproduction est de 0,12 mg/kg m. c. par jour, d'après l'augmentation de la mortalité chez les petits, la diminution de leur masse corporelle moyenne, l'accroissement du nombre de petits maigres, faibles et ne s'allaitant pas, la présence d'anomalies rétiniennes chez les animaux sevrés, ainsi que la baisse des indices d'accouplement chez les mâles et les femelles et de l'indice de fertilité des femelles. La DSENO de l'avermectine B_{1a} pour la toxicité s'exerçant sur la reproduction est de 0,1 mg/kg m. c. par jour, d'après les mouvements spasmodiques liés à la dose observés chez les petits pendant la lactation, le retard dans le développement, notamment au niveau de l'ouverture des yeux et des oreilles, de l'éruption des incisives et de la croissance des poils. Cette étude n'a révélé aucune toxicité vis-à-vis de la mère, ce qui dénote une plus grande sensibilité à l'avermectine B_{1a} chez les petits. Aucune toxicité maternelle ou au niveau de la reproduction n'a été observée avec l'isomère delta-8,9-*Z* de l'avermectine B_{1a}, à la dose maximale des essais, soit 0,4 mg/kg m. c. par jour. Les études avec l'ivermectine semblent montrer que les petits sont exposés via le lait à des doses plus élevées d'avermectine que leurs mères respectives.

Des études tératologiques ont été effectuées avec l'abamectine technique (rats et lapins), l'avermectine B_{1a} et B_{1b} (souris), l'isomère delta-8,9-*Z* de l'avermectine B_{1a} (souris et rats) et les produits de dégradation polaires de l'abamectine (souris). La toxicité pour le foetus et le pouvoir tératogène se manifestent par une augmentation de l'incidence de la fente palatine chez les souris exposées à l'avermectine B_{1a} (DSENO de 0,2 mg/kg m. c. par jour) et à l'isomère delta-8,9-*Z* de l'avermectine B_{1a} (DSENO de 0,03 mg/kg m. c. par jour), ainsi que chez les lapins exposés à l'abamectine technique (DSENO de 1,0 mg/kg m. c. par jour). Parmi les autres effets observés chez le foetus de lapins exposés à l'abamectine, il y a les omphalocèles, les pattes noueuses, des anomalies squelettiques et une ossification incomplète. Les effets sur le foetus, après exposition à l'abamectine technique ou à l'avermectine B_{1a}, sont constatés à des doses qui sont également toxiques pour la mère, alors que les effets sur le foetus observés chez les souris après exposition à l'isomère delta-8,9-*Z* de l'avermectine B_{1a} sont observés à un niveau de dose inférieur à la dose toxique pour la mère.

Dans une étude sur les antidotes chez le chien, l'administration d'ipéca dans les 15 minutes après celle d'une dose unique d'abamectine (8 mg d'abamectine/kg m. c.) a provoqué 45 minutes plus tard des vomissements, amélioré les signes cliniques de la toxicité de l'abamectine et empêché la mort des animaux.

Dans une étude spéciale, des singes rhésus ont toléré une dose unique d'abamectine par voie orale, augmentée progressivement jusqu'à 24 mg/kg m. c. par jour, sans manifester de tremblements ni de convulsions. Cependant, les vomissements ont apparu chez tous les singes aux doses ≥ 8,0 mg/kg m. c.

3.2 Détermination de la dose journalière admissible

La notion de dose journalière admissible (DJA) ne s'applique pas, étant donné que la présente demande d'homologation ne porte pas sur une utilisation alimentaire.

3.3 Dose aiguë de référence

La notion de dose aiguë de référence (DAR) ne s'applique pas, étant donné que la présente demande d'homologation ne porte pas sur une utilisation alimentaire.

3.4 Choix d'un effet toxicologique pour l'évaluation du risque d'exposition professionnelle et occasionnelle

On n'a pas choisi d'effet toxicologique pour l'utilisation proposée, car l'exposition a été considérée négligeable et on n'a pas procédé à une évaluation quantitative du risque (voir section 3.5).

3.5 Effets sur la santé humaine et animale associés à l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient

3.5.1 Évaluation de l'exposition de l'opérateur

Le produit est emballé dans un contenant (point d'appât) à l'épreuve des enfants. L'applicateur n'a donc pas de contact cutané direct avec la matière active et on peut prévoir que l'exposition cutanée sera négligeable. L'abamectine est solide à la température de la pièce et est considéré comme non volatile, vu sa pression de vapeur de moins de 2×10^{-10} kPa (Electronic Pesticide Manual, 11^{e} édition, version 1.0, British Crop Protection Council). Lors de la manipulation des points d'appât, l'exposition de l'applicateur à la matière active par voie respiratoire devrait être négligeable.

3.5.2 Exposition occasionnelle

Étant donné que le produit est emballé dans un contenant pour appât à l'épreuve des enfants et qu'il n'est pas volatil, l'exposition occasionnelle au moment de l'application devrait être négligeable.

3.5.3 Exposition post-traitement

Étant donné que le produit est emballé dans un contenant pour appât à l'épreuve des enfants, l'exposition post-traitement devrait être négligeable. De plus, les contenants sont munis d'un ruban adhésif pour les fixer aux surfaces. On évite ainsi qu'ils soient enlevés ou que l'appât soit ingéré accidentellement par des enfants ou des animaux de compagnie. Enfin, l'étiquette de chaque contenant pour appât doit être bien visible sur le contenant.

4.0 Résidus

Sans objet pour ce produit.

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement

Sans objet pour ce produit.

6.0 Effets sur les espèces non ciblées

Sans objet pour ce produit.

7.0 Données et renseignements sur l'efficacité

7.1 Efficacité

Des rapports d'études provenant de 10 essais en laboratoire ont été présentés pour étayer l'efficacité des appâts d'abamectine contre les blattes. Les objectifs des essais en laboratoire comprenaient des évaluations de la mortalité, des effets sur la reproduction et la fécondité, de l'empoisonnement secondaire (résultant p. ex. de cannibalisme ou de coprophagie), et de l'attrait des appâts d'abamectine. Tous les essais de laboratoire ont été effectués avec la blatte germanique ou la blatte d'Amérique. En plus de ces essais en laboratoire, d'autres résultats ont été présentés, ceux-ci provenant de deux essais sur le terrain effectués en France et en Australie pour évaluer l'efficacité des appâts d'abamectine contre la blatte germanique dans les habitations.

Lors d'essais avec libre choix, en laboratoire, où on a donné à des insectes le choix entre l'appât et une autre source alimentaire, les appâts à 0,05 % d'abamectine se sont révélés efficaces contre les blattes germaniques (adultes et nymphes) et les blattes d'Amérique (adultes) [> 90 % de rendement après six jours d'exposition]. Les résultats des essais révèlent que l'appât a un goût agréable tant pour les blattes germaniques que pour les blattes d'Amérique.

Voici quelques allégations spécifiques de l'étiquette :

Efficace pendant trois mois. Le demandeur allègue que le produit est efficace pendant trois mois. Les résultats des études présentées ont montré que l'appât « vieilli » pendant 12 semaines dans les conditions du laboratoire demeure efficace contre les blattes germaniques adultes. Les deux essais opérationnels ont démontré que dans les trois mois qui suivent l'installation d'appâts dans les résidences, les prises de blattes ont diminué de > 95 % par rapport aux niveaux connus avant le traitement. Ces résultats valident l'allégation de l'étiquette selon laquelle l'appât demeure efficace pendant trois mois.

Transfert de l'appât à d'autres blattes. L'étiquette allègue que « l'appât continue à tuer à mesure qu'il est transféré à d'autres blattes ». Les résultats d'études en laboratoire présentées montrent que la mortalité des blattes peut être causée par des voies d'exposition autres que l'ingestion directe de l'appât (p. ex. par contact avec des habitats provenant de zones d'essai antérieurement traitées avec l'appât). Les auteurs des études attribuent cette « mortalité secondaire » à des voies d'exposition comme le cannibalisme, la coprophagie ou les sécrétions orales. Cependant, les voies exactes d'exposition létale n'ont pas été déterminées de façon certaine. Les données présentées sont suffisantes pour valider l'allégation proposée sur l'étiquette.

Effets sur la reproduction : L'étiquette allègue que le produit « Tue les blattes, tue les oeufs qu'elles portent. Arrête la production d'oeufs ». Des résultats provenant d'études en laboratoire qui ont été présentés montrent que la viabilité des oeufs chez les femelles gravides se trouve réduite après ingestion de l'appât. Les auteurs de l'étude attribuent cet effet sur la viabilité de l'oeuf à la mort de la blatte femelle (et à la dessiccation de l'oeuf), plutôt qu'à un effet ovicide direct, attribuable à l'appât. L'activité de l'abamectine sur l'éclosion des oeufs ne serait donc probablement pas différente de celle de tout autre appât insecticide possédant une action destructrice relativement rapide. Même si l'allégation de l'étiquette « ...tue les oeufs qu'elles portent. Arrête la production d'oeufs » se trouve justifiée de façon indirecte, les études présentées semblent montrer que les effets du traitement sur la viabilité des oeufs et leur production pourraient être attribuables à la mort de la blatte femelle, plutôt qu'à un effet ovicide direct sur l'oeuf.

Efficace contre les souches résistantes de blattes. L'étiquette proposée pour l'appât Raid Max allègue que l'appât est efficace contre les souches de blattes qui résistent aux insecticides à base de carbamate, d'organophosphates ou de pyréthroïdes. L'abamectine vise le système nerveux et agit en stimulant la libération présynaptique d'un neurotransmetteur (inhibiteur GABA [acide gamma-aminobutyrique]) à partir des terminaisons de nerfs et en rendant possible la fixation du GABA aux récepteurs postsynaptiques. Ce mode d'action diffère de celui des insecticides à base de carbamate, d'organophosphates ou de pyréthroïdes. Dans les études de laboratoire présentées, les souches sélectionnées de blattes qui étaient résistantes aux produits à base de carbamate, d'organophosphates ou de pyréthroïdes se sont révélées sensibles à l'abamectine. Cependant, aucune information n'a été communiquée sur le mécanisme de résistance de ces souches. Même si les souches sélectionnées mises à l'essai lors de ces études paraissaient sensibles à l'abamectine, il n'est pas possible d'en conclure que l'abamectine serait efficace contre toutes les souches de blattes qui résistent aux

produits à base de carbamate, d'organophosphates ou de pyréthroïdes. Cependant, les données présentées sont suffisantes pour justifier l'allégation générale telle que présentée sur l'étiquette.

Conclusions : Les données d'efficacité fournies sont suffisantes pour justifier l'utilisation de l'appât Raid Max contre les blattes.

8.0 Politique de gestion des substances toxiques

Lors du processus d'évaluation de l'appât pour blattes Raid Max, l'ARLA a tenu compte de la PGST fédérale et de sa directive d'homologation DIR99-03[1], pour en arriver à la conclusion suivante :

Matière active
Le coefficient de partage *n*-octanol–eau de l'abamectine, 3,99, se situe en-dessous de la valeur seuil de la voie 1 de la PGST. L'abamectine ne répond donc pas aux critères d'une substance faisant partie de la voie 1 de la PGST.

Produits de transformation
Étant donné que la principale voie de transformation de l'abamectine dans les appâts est vraisemblablement l'hydrolyse et que l'hydrolyse de l'abamectine est limitée, l'évaluation des produits de transformation de l'abamectine par rapport à la PGST n'a pas été considérée plus à fond.

Produits de formulation
La préparation commerciale ne contient aucun produit de formulation faisant partie de la liste 1 de l'EPA ou figurant parmi les substances de la voie 1 de la PGST.

9.0 Décision

L'ARLA a évalué l'information disponible, conformément à l'article 9 du RPA; selon les dispositions de l'article 18(*b)* du même règlement, elle a jugé que l'information est suffisante pour déterminer l'innocuité, les qualités et la valeur du Raid Max. L'Agence a conclu que le Raid Max, appliqué conformément au mode d'emploi de l'étiquette, possède les qualités et la valeur exigées par l'article 18(*c*) du RPA, et qu'il ne comporte pas de risques inacceptables aux termes de l'article 18*(d)*. Par conséquent, eu égard aux considérations ci-dessus, l'homologation complète est proposée pour l'utilisation de l'appât pour blattes Raid Max, contenant 0,05 % d'abamectine, contre les blattes dans les habitations, aux termes de l'article 13 du RPA

---

[1] Voir la Directive d'homologation DIR99-03, *Stratégie de l'ARLA concernant la mise en oeuvre de la politique de gestion des substances toxiques*, 12 mars 1999.

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) acceptera les commentaires écrits sur ce projet jusqu'au 45e jour suivant la date de publication du présent document, de façon à permettre aux parties intéressées de participer au projet de décision réglementaire concernant ce produit.

Liste des abréviations

Δ	*delta*
ADN	acide désoxyribonucléique
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CMM	cote maximale moyenne (à 24, 48 et 72 h)
DSENO	dose sans effet nocif observable
DAR	dose aiguë de référence
DJA	dose journalière admissible
DL_{50}	dose létale 50 %
F_0	animaux parents
F_1	animaux de première génération
F_2	animaux de seconde génération
GABA	acide gamma-aminobutyrique
h	heure(s)
IIP	indice d'irritation primaire (à 24, 48 et 72 h)
j.	jour
m. a.	matière active
m. c.	masse corporelle
MAQT	matière active de qualité technique
NZW	New Zealand white
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
ppm	parties par million
RPA	Règlement sur les produits antiparasitaires
SENO	seuil avec effet nocif observable
♂	mâle(s)
♀	femelles
μg	microgramme

Annexe I Summaire des études sur la toxicité

Résumé des études de toxicité avec l'abamectine, ses deux constituants (avermectine B_{1a} et avermectine B_{1b}) et les produits de dégradation photolytique (l'isomère delta-8,9-*Z* de l'avermectine B_{1a} et les produits de dégradation polaires)

NOTA : L'abamectine (avermectine B_1) est un mélange contenant ≥ 80 % d'avermectine B_{1a} et ≤ 20 % d'avermectine B_{1b}. Le constituant B_{1a} diffère structurellement du constituant B_{1b}, le premier possédant un groupe éthyle et le second un groupe méthyle sur le carbone 25. La photodégradation de l'abamectine donne surtout des produits polaires et, en quantités moindres, des produits non polaires. Les produits de dégradation polaires n'ont pas été identifiés. Le principal produit de dégradation non polaire est l'isomère delta-8,9-*Z* de l'avermectine B_{1a}.

MÉTABOLISME

Vitesse et degré d'absorption et d'excrétion (avermectine B_{1a}) chez le rat. Les quantités résiduelles présentes dans les tissus, après l'administration orale, sont fonction de la dose et atteignent une valeur maximale après 24 h. La distribution des résidus ne dépend ni de la dose ni du sexe. La principale voie d'élimination est représentée par les fèces (86–100 % de la dose administrée dans les 7 jours), et elle ne dépend ni de la dose ni du sexe.

L'excrétion par l'urine représente 0,5–1,5 % de la dose administrée. Les données sur le métabolisme laissent supposer que les rats ♂ métabolisent l'avermectine B_{1a} plus rapidement que les ♀.

Le métabolisme de l'isomère Δ-8,9-*Z* de l'avermectine B_{1a} chez les rats ♂ est similaire à celui de l'avermectine B_{1a}. La majeure partie de l'isomère est éliminée par les fèces (94 % de la dose administrée, dans les 7 jours), et < 1 % est récupérée dans l'urine après 7 jours. L'absorption de l'avermectine B_{1a} et celle de l'isomère Δ-8,9-*Z* n'ont pas été déterminées; cependant, des études chez l'homme, avec l'ivermectine (structurellement similaire à l'abamectine), révèlent une absorption rapide, puis la sécrétion dans la bile et l'excrétion par les fèces. L'absorption de l'avermectine B_{1a} et celle de son isomère Δ-8,9-*Z* sont probablement similaires.

Distribution et organe(s) cibles. Les concentrations des résidus dans les tissus se répartissent par ordre décroissant comme suit : tractus gastro-intestinal > tissus adipeux ≥ reins > foie > muscles.

Composé(s) toxicologiquement significatif(s). *Après l'administration d'avermectine B_{1a},* la majeure partie des résidus dans les tissus est de l'avermectine B_{1a} non modifiée. Dans les tissus hépatiques, rénaux et musculaires, deux autres métabolites ont été caractérisés : la 3″-déméthylavermectine B_{1a} (principal métabolite) et la 24-hydroxyméthyl-avermectine B_{1a} (métabolite mineur). Dans les tissus adipeux, les métabolites comprennent la 3″-déméthylavermectine B_{1a} et les conjugués aussi bien de la 3″-déméthylavermectine B_{1a} que de la 24-hydroxyméthylavermectine B_{1a}.

Après l'administration à des rats ♂ de l'isomère Δ-8,9-*Z* de l'avermectine B_{1a}, la majeure partie des résidus dans les tissus est constituée de l'isomère Δ-8,9-*Z* non modifié. Les autres métabolites présents sont l'isomère 3″-déméthyl-Δ- 8,9-*Z* et l'isomère 24-hydroxyméthyl-Δ-8,9-*Z*.

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË			
Abamectine : MAQT			
Orale	Souris CF1 gravides : 12/dose; non gravides : 10/dose 0, 5, 10, 20, 40 ou 80 mg/kg	DL_{50} = 19,0 mg/kg (gravides) DL_{50} = 41,3 mg/kg (non gravides)	**Toxicité élevée.** Les morts surviennent entre 73 min et 2 jours après le traitement chez les souris gravides, et entre 83 min et 4 jours chez les souris non gravides. La mort est précédée de la perte du réflexe de redressement. Parmi les signes cliniques de toxicité observés : tremblements et bradypnée à toutes les doses chez les souris non gravides, et à toutes les doses sauf à la plus faible chez les souris gravides
Orale	Souris CF1 gravides et non gravides : 20/dose 0, 5, 10, 20, 40 ou 80 mg/kg	DL_{50} = 11,8 mg/kg (gravides) DL_{50} = 15,0 mg/kg (non gravides)	**Toxicité élevée.** Répétition de l'étude ci-dessus, mais avec un nombre plus grand de souris. Toutes les morts surviennent à peu près entre 40 minutes et 4 jours. La mort est précédée de la perte du réflexe de redressement. Parmi les signes cliniques de toxicité observés : tremblements, bradypnée et perte du réflexe de redressement à toutes les doses chez les souris tant gravides que non gravides
Cutanée	Rat CDBR	DL_{50} > 330 mg/kg	Ataxie et tremblements *(on n'a pas d'autres détails sur cette étude)*
Cutanée	Lapin New Zealand white (NZW)	DL_{50} > 2000 mg/kg	Ataxie et tremblements *(on n'a pas d'autres détails sur cette étude)*
Respiratoire (abamectine dans le xylène)	Rat Sprague-Dawley 5/sexe concentration nominale de 5,73 mg/L pendant 1 h	Pas de mortalité; cependant, la DL_{50} n' a pas pu être déterminée clairement	**Étude incomplète.** Nombreuses lacunes, dont : l'absence de mesure de la concentration réelle et de la granulométrie de l'abamectine; l'exposition pendant seulement 1 h des animaux; enfin, l'incertitude quant à l'exposition du nez seulement ou du corps en entier
Irritation des yeux	Lapin NZW		Irritation minime *(on n'a pas d'autres détails sur cette étude)*
Irritation de la peau	Lapin NZW		Irritation minime *(on n'a pas d'autres détails sur cette étude)*

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Avermectine B_{1a}			
Orale	Souris CF1, CD-1, ICR 10 ♀/dose 5, 10, 20, 40, 80 mg/kg	DL_{50} = 18,3 mg/kg (CF-1) DL_{50} = 17,4 mg/kg (CD-1) DL_{50} = 18,7 mg/kg (ICR)	**Toxicité élevée**. Les morts surviennent entre 40 min et 5 jours après le traitement. Les signes cliniques sont similaires dans toutes les souches : il y a notamment des tremblements, l'ataxie, une baisse d'activité et la bradypnée (à ≥ 10 mg/kg chez les souris CF-1 et ICR, et à ≥ 20 mg/kg chez les souris CD-1)
Orale	Souris CF1 10 ♀/dose 2,5–80 mg/kg (3 études similaires)	DL_{50} = 13,6–23,8 mg/kg	**Toxicité élevée**. Les morts surviennent entre 20 min et 4 jours après le traitement. Signes cliniques chez tous les animaux exposés : ataxie, bradypnée, tremblements et perte du réflexe de redressement
Orale	Rat CDRCD 10/sexe/dose 0, 1, 2, 4, 8, 16, 32 mg/kg	DL_{50} = 11,3 mg/kg (♀) DL_{50} = 10,6 mg/kg (♂) DL_{50} = 1,52 (petits : âgés de 24 à 28 h)	**Toxicité élevée**. La mortalité chez les adultes survient la nuit et jusqu'au 4^{e} jour après le traitement. Parmi les signes cliniques observés chez les adultes (aux doses ≥ 8 mg/kg) au jour 2 après le traitement : tremblements, baisse d'activité, ataxie, chromodacryorrhée et chromorhinorrhée. Les morts chez les petits surviennent après 45 min, puis pendant la nuit. Les seuls signes cliniques observés chez les petits sont des tremblements dans le groupe traité à 32 mg/kg .
Avermectine B_{1b}			
Orale	Souris CF-1 10/sexe/dose 0, 5, 10, 20, 40, 80 mg/kg	DL_{50} = 11,4 mg/kg (♂) DL_{50} = 19,8 mg/kg (♀)	**Toxicité élevée**. Les morts surviennent entre 30 min et 6 jours après le traitement. Parmi les signes cliniques observés : ataxie, tremblements, bradypnée, convulsions cloniques. Les morts sont précédées de la perte du réflexe de redressement.

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Isomère Δ-8,9-*Z* de l'avermectine B_{1a}			
Orale	Souris CF-1 10/sexe/dose 0, 5, 10, 20, 40, 80 mg/kg	DL_{50} > 80 mg/kg	Les morts surviennent après 2 h, puis pendant la nuit (♂ : 1, 1, 2, 0 et 3 morts et ♀ : 0, 1, 1, 0 et 1 mort respectivement dans les groupes traités à 5, 10, 20, 40, 80 mg/kg). Parmi les signes cliniques de toxicité observés : baisse d'activité, bradypnée, ataxie et ptosis observés à toutes les doses, excepté à 5 mg/kg chez ♀.
Produits de dégradation polaires			
Orale	Souris CF-1 5/sexe/dose 1250, 2500, 5000 mg/kg	DL_{50} > 5000 mg/kg	**Toxicité faible**. Aucune mort ne peut être attribuée au traitement. Parmi les signes cliniques observés : baisse d'activité et bradypnée persistant pendant 4 h.
Études sur la toxicité aiguë : préparation (appât pour blattes Raid Max : 0,05 % d'abamectine)			
Orale	Rat, SD 5/sexe 5000 mg/kg	DL_{50} > 5000 mg/kg	**Toxicité faible**. Aucune mortalité. Aucun signe clinique, aucune observation à la nécropsie et aucune variation de m. c. attribuables au traitement.
Cutanée	Lapin NZW 5/sexe 2000 mg/kg	DL_{50} > 2000 mg/kg	**Toxicité faible**. Aucune mortalité. Aucun signe clinique, aucune observation à la nécropsie et aucune variation de m. c. attribuables au traitement.
Irritation des yeux	Lapin NZW 6 animaux (sexe non spécifié) 0,1 g	Cote maximale moyenne (à 24, 48 et 72 h) (CMM) = 5,9 Indice d'irritation primaire (à 24, 48 et 72 h) (IIP) = 15,3 (1 h)	**Légère irritation**. Irritation conjonctivale de tous les yeux traités; disparue au 7e jour. Opacité cornéenne chez 1 animal sur 6; disparue au 3e jour. Cornée terne chez 4 animaux sur 6; disparue au 3e jour.
Irritation de la peau	Lapin NZW 6 animaux (sexe non spécifié) 0,5 g	CMM = 0 IIP = 0	**Non irritant**. Aucune irritation de la peau chez aucun des animaux.
Sensibilisation de la peau (méthode de Buehler)	Cobaye Hartley 12 ♂	Non sensibilisant	**Non sensibilisant**

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
TOXICITÉ À COURT TERME ET SUBCHRONIQUE : Abamectine			
Alimentaire, 3 sem. Étude des plages de toxicité	Souris CD-1 15/sexe/dose 0, 6,0, 9,0 mg/kg m. c. par jour	DSENO = 6,0 seuil avec effet nocif observable (SENO) = 9,0	Diminution du gain de m. c. gain chez les deux sexes
Alimentaire 12 sem. Étude des plages de toxicité	Souris CD-1 15/sexe/dose 0, 0,3, 0,75, 1,5, 4,5 mg/kg m. c. par jour	DSENO = 4,5	Traitement à la dose maximale
Alimentaire, 8 sem. Étude des plages de toxicité	Rat CRCD 10/sexe/dose 0, 0,5, 1,0, 1,5, 2,2/2,5, 4,0, 6,0 mg/kg m. c. par jour	DSENO = 1,0 SENO = 2,2	Baisse du gain de m. c. et tremblements. Ces signes apparaissent à des conc. alimentaires de 15 et de 20 ppm, toutes deux apparemment équivalentes à 2,2 mg/kg m. c. par jour, d'après la consommation alimentaire. Les doses de 4 et 6 mg/kg m. c. par jour provoquent des tremblements et une mortalité accrue (50 % au jour 5 dans le groupe traité à 4 mg/kg; 80 % au jour 3 dans le groupe à 6 mg/kg); l'administration de ces doses est arrêtée respectivement aux jours 15 et 5.
Alimentaire 12 sem. Étude des plages de toxicité	Chien Beagle 2/sexe/dose 0, 0,25, 0,5, 1,0, 4,0 mg/kg m. c. par jour	DSENO = 0,5 SENO = 1,0	Mydriase à ≥ 1 mg/kg (réversible), perte de m. c. à la dose maximale
Alimentaire 53 semaines	Chien Beagle 6/sexe/dose 0, 0,25, 0,5, 1,0 mg/kg m. c. par jour	DSENO = 0,25 SENO = 0,5	La mydriase est observée dans tous les groupes traités, mais elle l'est moins fréquemment et sans pouvoir être attribuée au traitement dans le groupe traité à la dose la plus faible. Diminution du gain de m. c. à 1,0 mg/kg
Avermectine B_{1a}			
Gavage oral pendant 14 sem. après exposition *in utero*	Rat CD 15/sexe/dose 0, 0,1, 0,2, 0,4 mg/kg m. c. par jour	DSENO = 0,4	Traitement à la dose maximale

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Gavage oral pendant 18 sem.	Chien Beagle 3/sexe/dose 0, 0,25, 0,5, 2,0, 8,0 mg/kg m. c. par jour	DSENO = 0,25 SENO = 0,5	Mortalité aux doses ≥ 0,5 mg/kg. Parmi les signes cliniques de toxicité observés : tremblements, ataxie, mydriase et ptyalisme dans tous les groupes traités à ≥ 0,5 mg/kg. Convulsions toniques et vomissements dans les groupes traités à 2 et 8 mg/kg. Diminution de la m. c. dans les groupes traités à 0,5 et à 2 mg/kg. Lésions histopathologiques uniquement chez les animaux morts ou tués à l'état moribond, avec notamment la vacuolisation hépatocellulaire aux doses ≥ 0,5 mg/kg et des oedèmes de la vésicule biliaire à des doses de 2 et 8 mg/kg.
TOXICITÉ CHRONIQUE ET POUVOIR ONCOGÈNE : Abamectine			
Alimentaire 94 semaines	Souris Crl:CD-1 (ICR) 74/sexe/dose 0, 2,05, 4,15, 8,25 mg/kg m. c. par jour	DSENO = 4,15 SENO = 8,25	**8,25 mg/kg** : Augmentation de la mortalité chez ♂ et diminution du gain de m. c. chez les deux sexes. Incidence plus élevée de foie et de reins de coloration pâle, ainsi que de rate tuméfiée chez ♂. À cette dose, il y a également chez ♂ augmentation de la masse (absolue et relative) de la rate et de la surrénale, une incidence plus élevée de dermatite, d'hyperplasie myéloïde réactive et d'hématopoïèse extramédullaire au niveau de la rate. Une incidence plus élevée de tremblements est observée chez les animaux traités à la dose supérieure; cependant, on n'est pas certain s'ils sont attribuables au traitement ou s'ils sont associés à un processus pathologique. **Pas de pouvoir oncogène**

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Alimentaire 105 semaines	Rat Crl:CD(SD)BR 65/sexe/dose 0, 0,75, 1,5, 2,05 mg/kg m. c. par jour	DSENO = 1,5 SENO = 2,05	Tremblements observés chez les deux sexes à 2,05 mg/kg m. c. par jour. Les animaux souffrant de tremblements ont une m. c. réduite, mais pas de lésions histomorphologiques. Les changements hématologiques dans le groupe traité à la dose supérieure (survenus indépendamment des tremblements) comprennent de l'anémie (♂, ♀) ainsi qu'une augmentation des leucocytes, des neutrophiles et des lymphocytes (♀). Ces changements sont confirmés par un accroissement de l'hématopoïèse extramédullaire observé au niveau de la rate, et par l'hyperplasie érythrocytaire de la moelle osseuse. **Pas de pouvoir oncogène**
TOXICITÉ POUR LA REPRODUCTION : Abamectine			
Étude des plages de toxicité pour la reproduction; eau potable	Rat Crl:CD(SC)BR Sprague-Dawley 12 ♀/dose 0, 0,15, 0,5, 1,5, 5,0 mg/mL	DSENO (maternelle) = 5 mg/mL DSENO (progéniture) = 1,5 mg/mL SENO (progéniture) = 5 mg/mL (à peu près équivalant à 0,5–0,7 mg/kg m. c. par jour) DSENO (reproduction) = 5 mg/mL	**5 mg/mL** : Diminution de la m. c. des petits (7–21 jours post-partum), augmentation de la mortalité des petits (7–14 jours post-partum) Aucun signe de toxicité maternelle

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Reproduction sur plusieurs générations; gavage (2 générations, 2 portées/génération)	Rat Crl:COBS CD(SD) BR 30/sexe/dose 0, 0,05, 0,12, 0,4 mg/kg m. c. par jour	DSENO (parentale) = 0,05 SENO (parental) = 0,12 DSENO (progéniture) = 0,12 SENO (progéniture) = 0,4 DSENO (reproduction) = 0,12 SENO (reproduction) = 0,4	**0,12 mg/kg m. c. par jour et plus :** Diminution du gain de m. c. pendant les première et seconde périodes de lactation chez les mères de F_0 (36–86 % de moins que les témoins), et seulement lors de la seconde période chez les mères de F_1 (13–28 % de moins que les témoins) **0,4 mg/kg m. c. par jour :** Augmentation de la mortalité des petits (jours 4–21) dans les deux portées des générations F_0 et F_1, diminution de la m. c. moyenne des petits, augmentation du nombre de petits maigres, faibles et non allaités. Anomalies rétiniennes chez les animaux sevrés tant F_1b que F_2b. Dans la portée F_0–F_1b, cette dose est associée à une « augmentation des étapes oestrales », à une réduction des indices d'accouplement chez ♂ et ♀ et à un nombre plus grand de jours de cohabitation. À cette dose, l'indice de fertilité de ♀ se trouve réduit dans les deux portées de F_2

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Avermectine B_{1a}			
Reproduction sur une génération; gavage	Rat CD 12 ♀/dose 0, 0,5, 1,0, 2,0/1,5 mg/kg m. c. par jour (après 5 doses, la dose supérieure a été réduite à 1,5 mg/kg, en raison des tremblements observés chez 3 rats)	DSENO (maternelle) = 1,0 SENO (maternel) = 1,5 DSENO (progéniture) non déterminée SENO (progéniture) = 0,5 DSENO (reproduction) = 1,5	**0,5 mg/kg m. c. par jour et plus :** Diminution du taux de survie des petits, attribuable à la dose (taux de survie de 76, 14 et 0 % respectivement dans les groupes traités à 0,5, 1,0 et 1,5 mg/kg m. c. par jour, comparativement à 98 % chez les témoins regroupés). La mort est précédée d' une atrophie rapide et de l'absence de lait dans l'estomac. **1,5 mg/kg m. c. par jour** : Mort de deux mères, l'une tuée à l'état moribond avant l'accouplement. Parmi les signes cliniques avant la mort : tremblements de tout le corps, ataxie, ptyalisme, écoulements oculaire et nasal.
Reproduction sur une génération; gavage	Rat CD 15 ♀/dose 0, 0,1, 0,2, 0,4 mg/kg m. c. par jour	DSENO (maternelle) = 0,4 DSENO (progéniture) = 0,1 SENO (progéniture) = 0,2 DSENO (reproduction) = 0,4	**0,2 mg/kg m. c. par jour et plus :** Mouvements spasmodiques chez les petits durant la lactation, retard du développement au niveau de l'ouverture des yeux et des oreilles, de l'éruption des incisives et de la croissance des poils. **0,4 mg/kg m. c. par jour** : Aux jours 7–21 post-partum, baisse significative ($p \leq 0,05$) de la m. c. moyenne des petits par rapport aux témoins regroupés.
Isomère Δ-8,9-*Z* de l'avermectine B_{1a}			
Reproduction sur une génération; gavage	Rat CD (SD) BR 20 ♀/dose 0, 0,06, 0,12, 0,4 mg/kg m. c. par jour	DSENO (maternelle) = 0,4 DSENO (progéniture) = 0,4 DSENO (reproduction) = 0,4	Traitement à la dose maximale. On n'observe aucune toxicité pour la reproduction ni aucune toxicité maternelle attribuable à la dose.
TOXICITÉ POUR LE DÉVELOPPEMENT : Abamectine			
Toxicité maternelle; régime alimentaire	Souris CF1 20 souris gravides 0, 0,08, 0,23, 0,47 mg/kg m. c. par jour aux jours 6–15 de la gestation	DSENO (maternelle) = 0,08 SENO (maternel) = 0,23	**0,23 mg/kg m. c. par jour et plus :** Tremblements attribuables au traitement. Administration par le régime alimentaire pour comparer la toxicité maternelle avec les études par gavage. Les foetus n'ont pas été examinés.

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Étude des plages de toxicité pour le développement; gavage	Rat CR:CD 10 ♀ accouplées/dose 0, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–17 de la gestation	DSENO (maternelle) = 1,0 SENO (maternel) = 2,0	Diminution de la m. c. et tremblements observés chez une ♀ traitée à 2,0 mg/kg m. c. par jour. Les foetus n'ont pas été examinés.
Développement; gavage	Rat CR:CD 25 ♀ accouplées/dose 0, 0,4, 0,8, 1,6 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–19 de la gestation	DSENO (maternelle) = 1,6 DSENO (développement) = 1,6	Aucun signe manifeste de toxicité maternelle dans le groupe traité à la dose maximale; l'étude ne satisfait donc pas aux directives de l'Organisation de coopération et de développement économiques. On constate des anomalies foetales dans tous les groupes traités, mais leur incidence se situe au niveau de celle de témoins historiques et il n'y a aucune relation avec le traitement ou la dose. **Pas de signe de tératogénicité**
Étude des plages de toxicité pour le développement; gavage	Lapin New Zealand albinos 10 ♀ inséminées artificiellement/dose 0, 0,5, 1,0, 2,0, 3,0 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–18 de la gestation	DSENO (maternelle) = 2,0 SENO (maternel) = 3,0	**3,0 mg/kg m. c. par jour** : Consommation réduite d'aliments et d'eau, m. c. réduite et signes cliniques de toxicité. Les foetus n'ont pas été examinés.
Toxicité pour le développement; gavage	Lapin New Zealand albinos 18 ♀ inséminées artificiellement/dose 0, 0,5, 1,0, 2,0 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–27 de la gestation	DSENO (maternelle) = 1,0 SENO (maternel) = 2,0 DSENO (développement) = 1,0 SENO (développement) = 2,0	**2,0 mg/kg m. c. par jour** : Diminution de la m. c. de la mère; malformations du foetus, notamment fente palatine, omphalocèles, pattes noueuses, anomalies squelettiques, ossification incomplète. **Signes de pouvoir tératogène aux doses de toxicité maternelle**
Avermectine B_{1a}			
Études (2) des plages de toxicité pour le développement; gavage	Souris CF-1 5 ♀ accouplées/dose doses allant de 0,1 à 8 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–15 de la gestation	SENO (maternel) = 0,1	Mortalité, tremblements et coma. Diminution du gain de m. c. maternelle pendant la période du traitement, aux doses ≥ 1,0 mg/kg m. c. par jour

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Toxicité pour le développement (2 études); gavage	Souris CF-1 25 ♀ accouplées/dose 0, 0,1, 0,2, 0,4, 0,8 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–15 de la gestation	SENO (maternel) = 0,1 DSENO (développement) = 0,2 SENO (développement) = 0,4	**0,1 mg/kg m. c. par jour** : Mortalité maternelle, précédée par des tremblements et le coma **0,4 mg/kg m. c. par jour et plus :** Augmentation de l'incidence de la fente palatine chez le foetus, attribuable à la dose **Signes de pouvoir tératogène aux doses de toxicité maternelle**
Toxicité pour le développement; cathéter oral	Souris CF-1 20 ♀ accouplées/dose 0, 0,1, 0,2, 0,4, 0,8 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–15 de la gestation	SENO (maternel) = 0,1 DSENO (développement) = 0,2 SENO (développement) = 0,4	**0,1 mg/kg m. c. par jour et plus :** Mortalité maternelle attribuable au traitement, de 1, 3 et 2 ♀ respectivement dans les groupes traités à 0,1, 0,4 et 0,8 mg/kg m. c. par jour. Des tremblements précèdent la mort dans les groupes traités à 0,1 et 0,4 mg/kg m. c. par jour. **0,4 mg/kg m. c. par jour et plus :** Augmentation de l'incidence de la fente palatine chez le foetus **0,8 mg/kg m. c. par jour** : Augmentation de l'incidence de foetus incomplètement ossifiés **Signes de pouvoir tératogène aux doses de toxicité maternelle**
Toxicité maternelle; gavage oral	Souris CF-1 20 ♀ accouplées/dose 0, 0,025, 0,05, 0,075, 0,1 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–15 de la gestation	DSENO (maternelle) = 0,05 SENO (maternel) = 0,075	**0,075 mg/kg m. c. par jour et plus :** Un animal mort et 1 animal sacrifié, attribuables au traitement, respectivement dans les groupes traités à 0,075 et 0,1 mg/kg m. c. par jour. Des tremblements et le coma ont précédé la mort et le sacrifice. Le nombre de souris gravides est faible dans tous les groupes, quelle que soit la dose (12/20, 12/20, 14/20, 12/20 et 10/20 respectivement dans les groupes traités à 0, 0,025, 0,05, 0,075 et 0,1 mg/kg m. c. par jour). Les foetus n'ont pas été examinés.

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Avermectine B_{1b}			
Toxicité pour le développement; gavage	Souris CF-1 12 ♀ accouplées/dose 0, 0,025, 0,05, 0,075, 0,1 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–15 de la gestation	DSENO (maternelle) = 0,05 SENO (maternel) = 0,075 DSENO (développement) = 0,1	**0,075 mg/kg m. c. par jour :** Tremblements précédant la mortalité pour 2 ♀ Aucune foetotoxicité ni tératogénicité n'a été constatée à aucune dose, d'après l'examen externe des petits
Isomère Δ-8,9-*Z* de l'avermectine B_{1a}			
Étude des plages de toxicité maternelle; gavage	Souris CF-1 BR 7–11 ♀ accouplées/dose 0, 1,5, 3,0, 6,25, 12,5, 25, 50 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–15 de la gestation	SENO (maternel) = 1,5 SENO (développement) = 1,5	Mortalité à toutes les doses. Augmentation de l'incidence de la fente palatine chez le foetus **Signes de pouvoir tératogène aux doses de toxicité maternelle**
Étude des plages de toxicité maternelle; gavage	Souris CF-1 BR 12 ♀ accouplées/dose 0, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–15 de la gestation	DSENO (maternelle) = 0,1 SENO (maternel) = 0,5 DSENO (développement) = 0,05 SENO (développement) = 0,1	**0,1 mg/kg m. c. par jour et plus :** Augmentation de l'incidence de la fente palatine (le processus dose–effet n'est pas clair) **0,5 mg/kg m. c. par jour et plus :** mortalité (1 animal/dose)
Toxicité pour le développement; gavage	Souris CF-1 BR 25 ♀ accouplées/dose 0, 0,015, 0,03, 0,06 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–15 de la gestation	DSENO (maternelle) = 0,06 DSENO (développement) = 0,06	Aucun signe de toxicité maternelle, de foetotoxicité et de tératogénicité, quelle que soit la dose
Toxicité pour le développement; gavage	Souris CF-1 BR 25 ♀ accouplées/dose 0, 0,015, 0,03, 0,1, 0,5 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–15 de la gestation	DSENO (maternelle) = 0,1 SENO (maternel) = 0,5 DSENO (développement) = 0,03 SENO (développement) = 0,1	Une ♀ du groupe traité à 0,5 mg/kg m. c. par jour est sacrifiée dans un état moribond **0,1 mg/kg m. c. par jour et plus :** Augmentation de l'incidence de la fente palatine chez le foetus **Signes de tératogénicité**
Toxicité pour le développement; gavage	Rat Sprague-Dawley 25 ♀ accouplées/dose 0, 0,25, 0,5, 1,0 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–17 de la gestation	DSENO (maternelle) = 1,0 DSENO (développement) = 1,0	Aucun signe de toxicité maternelle, de foetotoxicité et de tératogénicité, quelle que soit la dose

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Produits de dégradation polaires de l'abamectine			
Toxicité pour le développement; gavage	Souris CF-1 BR 25 ♀ accouplées/dose 0, 0,25, 0,5, 1,0 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–15 de la gestation	DSENO (maternelle) = 1,0 DSENO (développement) = 1,0	Gavage de ♀ avec des produits de dégradation polaires de l'abamectine, générés *in vitro* Aucun signe de toxicité maternelle, de foetotoxicité et de tératogénicité, quelle que soit la dose
Toxicité pour le développement; gavage	Souris CF-1 BR 25 ♀ accouplées/dose 0, 0,25, 0,5, 1,0 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–15 de la gestation	DSENO (maternelle) = 1,0 DSENO (développement) = 1,0	Gavage de ♀ avec des produits de dégradation polaires extraits d'agrumes traités par pulvérisation avec une préparation à 4 % d'abamectine. Aucun signe de toxicité maternelle, e foetotoxicité et de tératogénicité, quelle que soit la dose

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE OU TYPE DE CELLULE ET CONCENTRATIONS OU DOSES EMPLOYÉS	RÉSULTATS
GÉNOTOXICITÉ : abamectine		
Mutation inverse chez les bactéries (*in vitro*)	*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 100, 300, 1000, 3000, 10000 µg/plaque avec activation métabolique	Négatifs
Mutation inverse chez les bactéries (*in vitro*)	*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 100, 300, 1000, 3000, 10000 µg/plaque sans activation métabolique	Négatifs
Mutation inverse chez les bactéries (*in vitro*)	*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 3, 10, 30, 100, 300, 1000 µg/plaque avec ou sans activation métabolique	Négatifs
Essai de mutation directe (*in vitro*)	Cellules pulmonaires d'hamster chinois (HGPRT) 0,03, 0,04, 0,045, 0,05 mM avec activation métabolique 0,003, 0,004, 0,005, 0,006 mM sans activation métabolique	Négatifs
Aberrations chromosomiques (*in vitro*)	Cellules ovariennes d'hamster chinois 0,005, 0,01, 0,015, 0,02, 0,025 mM avec activation métabolique 0,01, 0,015, 0,02, 0,025, 0,03, 0,035 mM sans activation métabolique	Négatifs
Cassures des brins d'ADN (*in vitro*) 4 études	Hépatocytes de rats 0,01–0,6 mM	Positifs à > 0,15 mM
Cassures des brins d'ADN (*in vivo*)	Hépatocytes de rats 0, 1,06, 3,5, 10,6 mg/kg m. c., dose unique par gavage oral	Négatifs

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE OU TYPE DE CELLULE ET CONCENTRATIONS OU DOSES EMPLOYÉS	RÉSULTATS
Aberrations chromosomiques (*in vivo*)	Moelle osseuse de souris (CD-1 ♂) Dose unique par gavage de 1,2, 4, 12 mg/kg m. c.	Négatifs
Avermectine B_{1a}		
Mutation inverse chez les bactéries (*in vitro*)	*S. typhimurium* TA92, TA98, TA100, TA1537 2, 200, 2000 μg/plaque avec ou sans activation métabolique	Négatifs
Isomère Δ-8,9-*Z* de l'avermectine B_{1a}		
Mutation inverse chez les bactéries (*in vitro*)	*S. typhimurium* TA97a, TA98, TA100, TA1535 *Escherichia coli* WP2, WP2 uvrA, PW2 uvra pKM101 10, 30, 100, 300, 1000, 3000 μg/plaque avec ou sans activation métabolique	Négatifs
Produits de dégradation polaires de l'abamectine		
Mutation inverse chez les bactéries (*in vitro*)	*S. typhimurium* TA97a, TA98, TA100, TA1535 *E. coli* WP2, WP2 uvrA, PW2 uvra pKM101 100, 300, 1000, 3000 μg/plaque avec ou sans activation métabolique	Négatifs
ÉTUDES SPÉCIALES : abamectine		
Toxicité orale; gavage avec des doses uniques par voie orale, augmentées séquentiellement	Singes rhésus 2/sexe/dose Administration de doses uniques, augmentées séquentiellement de 0,2 à 24 mg/kg m. c. (0,2, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 mg/kg m. c.) à intervalle de 2-3 semaines	Les doses ≥ 2 mg/kg m. c. provoquent des vomissements. L'incidence de ces vomissements est liée à la dose, et l'attaque semble diminuer à mesure que la dose augmente. Une mydriase marquée n'est observée que chez les animaux traités à 24 mg/kg m. c. Sédation légère à modérée chez 3/4 des animaux traités à 24 mg/kg m. c., mais sans tremblements ni convulsions. Les conc. plasmatiques d'abamectine sont maximales entre 8 et 24 h et augmentent avec la dose

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE OU TYPE DE CELLULE ET CONCENTRATIONS OU DOSES EMPLOYÉS	RÉSULTATS
Étude sur les antidotes; gavage unique, par voie orale, dans l'huile de sésame	Chien Beagle 3–5 chiens/groupe pour les groupes 1–7; 21 chiens dans les groupes 8 et 9 combinés Administration de doses orales uniques d'abamectine, suivie d'un traitement à base d'ipéca ou de charbon activé (par intubation stomacale) à des intervalles allant de 15 min à 2 h.	Traitement à l'ipéca 15 min après l'administration d'abamectine : le traitement atténue les signes de toxicité de l'abamectine (mydriase, ataxie, tremblements) et prévient la mortalité. L'ipéca ou le charbon administrés à 30 min ou plus tard n'empêchent pas le coma ni la mort.
Mortalité induite par le composé : Aucune mortalité attribuable au traitement n'a été observée dans aucune des études suivantes : études à court terme avec l'avermectine B_{1a} (chiens), études chroniques avec l'abamectine (souris), études sur la toxicité pour la reproduction avec l'abamectine (petits) et avec l'avermectine B_{1a} (petits et rates mères), études sur la toxicité pour le développement avec l'avermectine B_{1a} et B_{1b} ainsi qu'avec l'isomère Δ-8,9-*Z* de l'avermectine B_{1a} (souris, mortalité maternelle seulement).		
DAR : Sans objet, vu que la présente demande d'homologation ne concerne aucune utilisation alimentaire.		
DJA : Sans objet, vu que la présente demande d'homologation ne concerne aucune utilisation alimentaire.		